

(19) RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

(11) N° de publication :
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

2 778 406

(21) N° d'enregistrement national :

99 05650

(51) Int Cl⁶ : C 07 K 7/00, A 61 K 38/08

(12)

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

(22) Date de dépôt : 04.05.99.

(30) Priorité : 06.05.98 GB 09809664.

(71) Demandeur(s) : F. HOFFMANN-LA ROCHE AG
Aktiengesellschaft — CH.

(43) Date de mise à la disposition du public de la
demande : 12.11.99 Bulletin 99/45.

(72) Inventeur(s) : HURST DAVID NIGEL, JONES PHILIP
STEPHEN, KAY PAUL BRITTAINE, RAYNHAM TONY
MICHAEL et WILSON FRANCIS XAVIER.

(56) Liste des documents cités dans le rapport de
recherche préliminaire : Ce dernier n'a pas été
établi à la date de publication de la demande.

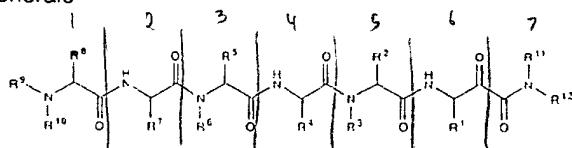
(73) Titulaire(s) :

(60) Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

(74) Mandataire(s) : REGIMBEAU.

(54) DERIVES D'ALPHA-CETOAMIDES, PROCEDE POUR LEUR PREPARATION, PREPARATIONS PHARMACEUTIQUES LES CONTENANT, ET LEUR UTILISATION EN TANT QUE MÉDICAMENTS ANTIVIRAUX.

(57) L'invention concerne des α -cétoamides de formule
générale



dans laquelle R¹ à R¹² ont les significations données
dans la description, et leurs sels, qui sont des inhibiteurs de
protéinases virales, utiles en tant qu'agents antiviraux, no-
tamment pour le traitement de ou la prophylaxie des infec-
tions provoquées par les virus de l'hépatite C, de l'hépatite
G ou GB humain.

FR 2 778 406 - A1

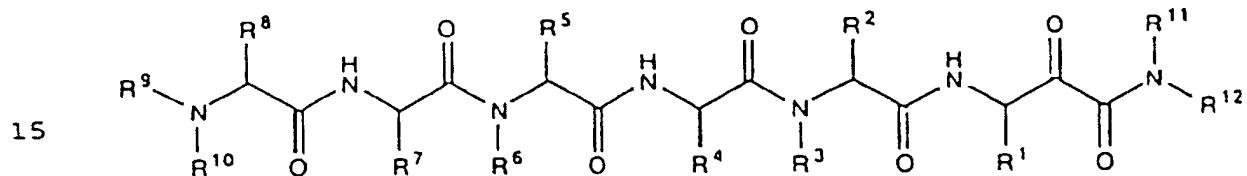


A

DERIVES D'Α-CETOAMIDES, PROCEDE POUR LEUR PREPARATION
PREPARATIONS PHARMACEUTIQUES LES CONTENANT, ET LEUR
UTILISATION EN TANT QUE MEDICAMENTS ANTI-VIRaux

La présente invention concerne des dérivés d'α-cétoamides et un procédé pour les préparer. L'invention concerne aussi des préparations pharmaceutiques contenant ces dérivés, ainsi que l'utilisation de ces dérivés en tant que médicaments, en particulier de médicaments anti-viraux.

Les α-cétoamides mis à disposition par la présente invention sont des composés de formule générale



(I)

20 dans laquelle

R¹ est un radical alkyle inférieur, halogénalkyle inférieur, cyano(alkyle inférieur), (alkyle inférieur)-thio(alkyle inférieur), aryl-(alkyle inférieur)-thio-(alkyle inférieur), aryl(alkyle inférieur), hétéroaryl(alkyle inférieur), alcényle inférieur ou alcynyl inférieur ;

25 R² est un radical alkyle inférieur, hydroxyalkyle inférieur, carboxy(alkyle inférieur), aryl(alkyle inférieur), aminocarbonyl(alkyle inférieur), (cycloalkyle inférieur)(alkyle inférieur), aryl(alcoxy inférieur)-aryl(alkyle inférieur) ou hétéroaryl(alkyle inférieur) ; et

30 R³ est un atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur ; ou

R² et R³ forment ensemble un groupe di- ou triméthylène éventuellement substitué par des groupes hydroxy ; R⁴ est un groupe alkyle inférieur, hydroxyalkyle inférieur, (cycloalkyle inférieur)(alkyle inférieur), carboxy(alkyle inférieur), aryl(alkyle inférieur), aryl(alcoxy inférieur)aryl(alkyle inférieur), aryl(alcoxy inférieur)carbonyl(alkyle inférieur), (alkyle inférieur)thio(alkyle inférieur), cyano(alkyle inférieur)thio-(alkyle inférieur), aryl(alkyle inférieur)thio(alkyle inférieur), alcényle inférieur, aryle, hétéroaryl(alkyle inférieur), arylsulfonylguanidino(alkyle inférieur), acétamidothio(alkyle inférieur), (alkyle inférieur)carbonylamino(alkyle inférieur), formamido(alkyle inférieur) ou cycloalkyle inférieur ;

R⁵ est un radical alkyle inférieur, hydroxyalkyle inférieur, (alkyle inférieur)thio(alkyle inférieur), aryl(alkyle inférieur), aryl(alkyle inférieur)thio-(alkyle inférieur), cyano(alkyle inférieur)thio-(alkyle inférieur), cycloalkyle inférieur, (cycloalkyle inférieur)(alkyle inférieur), aryl(alcoxy inférieur)carbonyl(alkyle inférieur), aryl(alcoxy inférieur)aryl(alkyle inférieur), aryle, arylsulfonylguanidino(alkyle inférieur), aryl(alcoxy inférieur)-(alkyle inférieur), hétéroaryl(alkyle inférieur) ou formamido(alkyle inférieur) ;

R⁶ est un atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur ;

R⁷ est un atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur, carboxy(alkyle inférieur), hydroxyalkyle inférieur, aryl(alkyle inférieur), (cycloalkyle inférieur)(alkyle inférieur), cycloalkyle inférieur, aryle, hétéroaryl(alkyle inférieur), nitroguanidino-(alkyle inférieur), aryl(alcoxy inférieur)(alkyle

inférieur), aryl(alkyle inférieur)thio(alkyle inférieur), aryl(alcoxy inférieur)carbonyl(alkyle inférieur), arylsulfonylguanidino(alkyle inférieur), acétamidothio(alkyle inférieur), (alkyle inférieur)-sulfonyl(alkyle inférieur), hétéroaryl(alkyle inférieur), aryl(alcoxy inférieur)aryl(alkyle inférieur), aryl(alcoxy inférieur)hétéroaryl(alkyle inférieur), (alkyle inférieur)carbonyloxy(alkyle inférieur), (alkyle inférieur)carbonylamino(alkyle inférieur), aryl(alkyle inférieur)hétéroaryl(alkyle inférieur), (alcényle inférieur)oxycarbonyl(alkyle inférieur), (alkyle inférieur)thio(alkyle inférieur) ou formamido(alkyle inférieur) ;
 R⁸ est un radical alkyle inférieur, cycloalkyle inférieur, (cycloalkyle inférieur)(alkyle inférieur), carboxy(alkyle inférieur), hydroxy(alkyle inférieur), aryl(alkyle inférieur), mercapto(alkyle inférieur), (alkyle inférieur)sulfonyl(alkyle inférieur), aryl-(alcoxy inférieur)(alkyle inférieur), arylhétéroaryl(alkyle inférieur), aryl(alcoxy inférieur)aryl-(alkyle inférieur), nitroguanidino(alkyle inférieur), aryle, acétamidothio(alkyle inférieur), arylsulfonylguanidino(alkyle inférieur), aminocarbonyl(alkyle inférieur), aryl(alcoxy inférieur)(alkyle inférieur)-hétéroaryl(alkyle inférieur), (alkyle inférieur)-sulfinyl(alkyle inférieur), (alkyle inférieur)-aminocarbonyl(alkyle inférieur), hétéroaryl(alkyle inférieur), (alkyle inférieur)thio(alkyle inférieur) ou formamido(alkyle inférieur) ; et
 R⁹ est un atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur ; ou bien
 R⁸ et R⁹ représentent ensemble un groupe triméthylène éventuellement interrompu par un atome de soufre ;
 R¹⁰ est un radical (alkyle inférieur)carbonyle, carboxy-(alkyle inférieur)carbonyle, arylcarbonyl(alcoxy

inférieur)carbonyle, aryl(alcoxy inférieur)carbonyle,
aryl(alkyle inférieur)carbonyle, hétéroaryl(alkyle
inférieur)carbonyle, arylaminocarbonyl(alkyle infé-
rieur)carbonyle, hétéroarylthio(alkyle inférieur)-
5 carbonyle, hétéroarylcarbonyle, hydroxyfluorényl-
carbonyle, hétéroarylcarbonyl(alkyle inférieur)-
carbonyle, (alcoxy inférieur)(alkyle inférieur)-
carbonyle, arylcarbonyl(alkyle inférieur)carbonyle,
(alcoxy inférieur)(alcoxy inférieur)(alcoxy infé-
10 rieur)(alkyle inférieur)carbonyle, arylcarbonylamino-
(alkyle inférieur)carbonyle, hétérocyclylcarbonyle,
(alkyle inférieur)carbonyloxy(alkyle inférieur)-
carbonyle, aryloxy(alkyle inférieur)carbonyle,
(alcynyle inférieur)carbonyle, (cycloalkyle infé-
15 rieur)carbonyle, di(alkyle inférieur)amino(alkyle
inférieur)carbonyle, aryl(alcoxy inférieur)carbonyl-
amino(alkyle inférieur)carbonyle, (alcoxy infé-
rieur)(alkyle inférieur)carbonyle, (alkyle infé-
rieur)carbonylamino(alcényle inférieur)carbonyle,
20 hétérocyclyl(alkyle inférieur)carbonyle, (alkyle
inférieur)thio(alkyle inférieur)carbonyle, (alcoxy
inférieur)carbonyl(alkyle inférieur)carbonyle, aryl-
(alcényle inférieur)carbonyle, (cycloalcényle infé-
rieur)carbonyle, di(alkyle inférieur)aminocarbonyl-
25 (alkyle inférieur)carbonyle), halogéno(alkyle infé-
rieur)carbonyle, (alcényle inférieur)carbonyle,
(alkyle inférieur)carbonylamino(alkyle inférieur)-
carbonyle, (cycloalkyle inférieur)(alkyle inférieur)-
carbonyle, (alkyle inférieur)sulfonyle, arylsulfonyl-
30 arylaminocarbonyloxy(alkyle inférieur)carbonyle,
(alkyle inférieur)sulfonyl(alkyle inférieur)-
carbonyle, (alkyle inférieur)carbonyl(alkyle infé-
rieur)carbonyle, hydroxyhalogéno(alkyle inférieur)-
carbonyle, ou di(alcoxy inférieur)phosphinyl(alkyle
35 inférieur)carbonyle ; et

R¹¹ et R¹² représentent chacun à titre individuel un atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur, aryle, hétéroaryle, aryl(alkyle inférieur), diaryl(alkyle inférieur), (cycloalkyle inférieur)(alkyle inférieur), (alkyle inférieur)aminocarbonyl(alkyle inférieur), (alkyle inférieur)thio(alkyle inférieur), alcoxy inférieur ou hydroxy ; et leurs sels.

Les dérivés d'α-cétoamides mis à disposition par la présente invention inhibent les protéinases d'origine virale et peuvent être utilisés dans le traitement des infections virales, notamment des infections virales causées par les virus de l'hépatite C, de l'hépatite G et GB humain.

Dans le cadre de l'invention, on entend par "alkyle inférieur" un groupe alkyle à chaîne droite ou ramifiée ayant de 1 à 7 et de préférence de 1 à 4 atomes de carbone, par exemple les groupes méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, n-butyle, isobutyle, sec-butyle, tert-butyle, n-pentyle, néopentyle et analogues. On entend par "alcényle inférieur" un groupe alcényle à chaîne droite ou ramifiée ayant de 2 à 7 atomes de carbone, par exemple les groupes vinyle, allyle, n-propényle, n-butényle et analogues, et on entend par "alcynyle inférieur" un groupe alcynyle à chaîne droite ou ramifiée ayant de 2 à 7 atomes de carbone, par exemple les groupes propargyle, 5-hexynyle, 6-heptynyle et analogues. On entend par "cyclo-alkyle inférieur" un groupe cycloalkyle ayant de 3 à 7 atomes de carbone, par exemple les groupes cyclopropyle, cyclobutyle, cyclopentyle, cyclohexyle et cycloheptyle, et qui peuvent être éventuellement substitués par exemple par des substituants halogéno, alkyle inférieur, alcoxy inférieur ou (alkyle inférieur)carbonyle. On entend par "cycloalcényle inférieur" un groupe cycloalcényle ayant de 3 à 7 atomes de carbone, par exemple cyclopropényle,

cyclobutényle, cyclopentényle, cyclohexényle et cycloheptynyle. On entend par "alcoxy inférieur" un groupe alkyle inférieur tel que défini ci-dessus, qui est lié par l'intermédiaire d'un atome d'oxygène, par exemple les groupes méthoxy, éthoxy, n-propoxy, isopropoxy, n-butoxy, isobutoxy, tert-butoxy et analogues. On entend par "aryle" un groupe aromatique monocyclique ou polycyclique, par exemple les groupes phényle, naphtyle et analogues, qui est éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis par exemple parmi les groupes alkyle inférieur, alcoxy inférieur, halogéno, hydroxy, hydroxy(alkyle inférieur), par exemple hydroxyméthyle, halogéno(alkyle inférieur), par exemple trifluorométhyle, sulfamoyle et acétamido. On entend par "hétéroaryle" un groupe hétérocyclique aromatique à 5 ou 6 chainons qui contient un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi N, O et/ou S, et qui est éventuellement benzocondensé et/ou éventuellement substitué de la même manière que le groupe aryle défini ci-dessus. On peut citer à titre d'exemples de groupes hétéroaryle les groupes furyle, thiényle, oxazolyle, pyridyle, pyrimidinyle, benzofurannyle, benzothiényle, quinoléyle, isoquinoléyle, indolyle et analogues. On entend par "hétérocyclyle" un groupe hétérocyclique à 5 ou 6 chainons, saturé ou partiellement saturé, qui contient un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi N, O, et/ou S, et qui est éventuellement benzocondensé et/ou éventuellement substitué de la même manière que le groupe aryle défini ci-dessus, et/ou par des groupes oxo et/ou thioxo. On peut citer à titre d'exemples de groupes hétérocyclyle les groupes thiazolidinyle, 1,2,3,4-tétrahydropyrimidinyle, hexahydropyrimidinyle, 5,6-dihydropyrranyle et analogues. On entend par "halogéno" les radicaux fluoro, chloro, bromo ou iodo. Il est bien entendu que les définitions ci-dessus s'appliquent aux différents groupes, qu'ils se présentent seuls ou en combinaison

avec un ou plusieurs autres groupes.

Dans les composés mis à disposition par la présente invention, R¹ est de préférence un groupe alkyle inférieur, en particulier butyle, halogéno(alkyle inférieur), notamment fluoro(alkyle inférieur) et en particulier 2,2,2-trifluoroéthyle, alcényle inférieur ou alcynyle inférieur. De préférence, R² est un groupe alkyle inférieur, notamment isobutyle, ou (cycloalkyle inférieur)(alkyle inférieur), et R³ est un atome d'hydrogène. R⁴ est de préférence un groupe alkyle inférieur, notamment tert-butyle, aryle ou cycloalkyle inférieur. R⁵ est de préférence un groupe alkyle inférieur, aryl(alkyle inférieur), notamment (2-méthylphényl)-méthyle, cycloalkyle inférieur ou (cycloalkyle inférieur)(alkyle inférieur). R⁶ est de préférence un atome d'hydrogène. R⁷ est de préférence un groupe alkyle inférieur, notamment isobutyle, carboxy(alkyle inférieur), notamment 2-carboxyéthyle, aryl(alkyle inférieur), nitroguanidino(alkyle inférieur), aryl(alcoxy inférieur)(alkyle inférieur), notamment benzyloxyméthyle, ou cycloalkyle inférieur. De préférence R⁸ est un groupe carboxy(alkyle inférieur), notamment carboxyméthyle, hydroxy(alkyle inférieur), notamment hydroxyméthyle, aryl(alkyle inférieur), arylhétéroaryl(alkyle inférieur) ou hétéroaryl(alkyle inférieur), et R⁹ est un atome d'hydrogène. R¹⁰ est de préférence un groupe (alkyle inférieur)-carbonyle, notamment 3-carboxypropionyle, carboxy(alkyle inférieur)carbonyle, aryl(alcoxy inférieur)carbonyle, hétéroaryle(alkyle inférieur)carbonyle, hétéroarylcarbonyle, hydroxyfluorénylcarbonyle, hétéroarylcarbonyl(alkyle inférieur)carbonyle, hétérocyclylcarbonyle, halogéno(alkyle inférieur)carbonyle, (alkyle inférieur)-carbonylamino(alkyle inférieur)carbonyle ou (cycloalkyle inférieur)(alkyle inférieur)carbonyle. De préférence chacun des radicaux R¹¹ et R¹² est à titre individuel un atome d'hydrogène, un groupe alkyle inférieur ou

aryl(alkyle inférieur), notamment un atome d'hydrogène.

On peut citer à titre d'exemples de composés préférés de formule I les composés suivants :

5 3(RS)-[[N-[N-[N-[N-(3-carboxypropionyl)-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-5,5,5-trifluoro-N-[1(S)-2-naphtyl]éthyl]-2-oxovaléramide,

10 3(RS)-[[N-[N-[N-[N-(3-carboxypropionyl)-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-5,5,5-trifluoro-2-oxo-N-(1(S)-phénylpropyl)valéramide,

15 3(RS)-[[N-[N-[N-[N-(3-carboxypropionyl)-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-5,5,5-trifluoro-N-(2-méthyl-1(S)-phénylpropyl)-2-oxovaléramide,

20 3(R ou S)-[[N-[N-[N-[N-(3-carboxypropionyl)-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-5,5,5-trifluoro-2-oxo-valéramide,

25 3(RS)-[[N-[N-[N-[N-(3-carboxypropionyl)-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-5,5,5-trifluoro-N-(4-hydroxybenzyl)-2-oxovaléramide,

30 3(RS)-[[N-[N-[N-[N-(3-carboxypropionyl)-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-5,5,5-trifluoro-N-(3-méthoxybenzyl)-2-oxovaléramide,

35 3(RS)-[[N-[N-[N-[N-(3-carboxypropionyl)-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-5,5,5-trifluoro-N-(α (S)-méthylbenzyl)-2-oxovaléramide,

N-benzyl-3(RS)-[[N-[N-[N-[N-(3-carboxypropionyl)-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-5,5,5-trifluoro-2-oxo-valéramide,

3(RS)-[[N-[N-[N-[N-(3-carboxypropionyl)-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-5,5,5-trifluoro-N-[1(S)-2-naphtyl]éthyl]-2-oxovaléramide, et

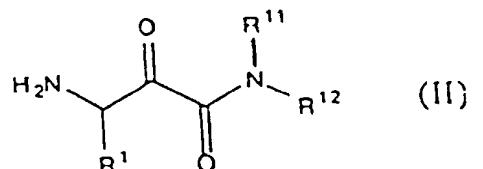
5 3(S)-[[N-[N-[N-[N-(3-carboxypropionyl)-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-2-oxoheptanamide.

Les composés acides de formule I forment des sels avec des bases, par exemple des sels de métaux alcalins 10 tels que les sels de sodium ou de potassium, des sels de métaux alcalino-terreux, tels que les sels de calcium ou de magnésium, des sels avec des bases organiques, par exemple des sels avec des amines, telles que la N-éthyl-pipéridine, la procaine ou la dibenzylamine, ou des sels 15 avec des acides aminés basiques tels que les sels avec l'arginine ou la lysine. Les composés de formule I qui sont basiques forment des sels avec des acides inorganiques, par exemple l'acide chlorhydrique, l'acide bromhydrique, l'acide nitrique, l'acide phosphorique, l'acide 20 sulfurique, etc., et avec des acides organiques, tels que l'acide acétique, l'acide citrique, l'acide fumarique, l'acide tartrique, l'acide malique, l'acide maléique, l'acide salicylique, l'acide méthanesulfonique, l'acide p-toluenesulfonique, etc.

25 Les composés de formule I ci-dessus et leurs sels sont préparés par le procédé mis à disposition par la présente invention, procédé qui consiste :

a) à condenser un sel d'addition avec un acide d'une amine de formule générale

30

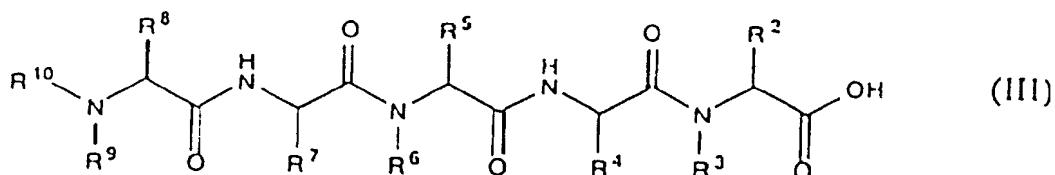


35

dans laquelle R^1 , R^{11} et R^{12} ont les significations données plus haut,

avec un acide de formule générale

5



10

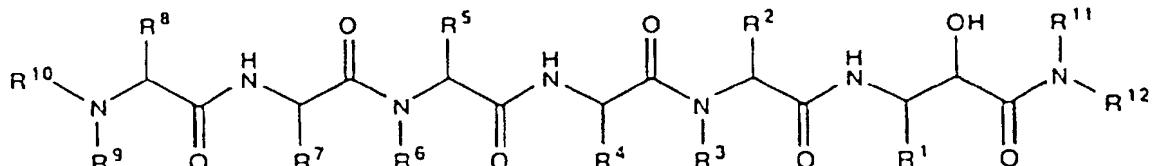
dans laquelle R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 et R^{10} ont les significations données plus haut, du moment que tous groupes carboxy et/ou aminocarbonyle présents se présentent sous forme protégée.

15

et, si nécessaire, à séparer tous groupes protecteurs présents dans le produit de condensation obtenu, ou bien

b) à oxyder un α -hydroxyamide de formule générale

20



25

(IV)

2

dans laquelle R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} et R^{12} ont les significations données ci-dessus, du moment que tous groupes hydroxy présents se présentent sous forme protégée.

et, si nécessaire, à séparer tous composés protecteurs présents dans le produit de condensation obtenu.

et

35 c) si on le souhaite, à convertir en un sel un composé de formule I tel qu'obtenu.

Les groupes carboxy, hydroxy et aminocarbonyle protégés qui sont présents dans les matières de départ ayant les formules II, III et IV, sont respectivement des groupes carboxy, hydroxy et aminocarbonyle protégés par un groupe protecteur connu en soi d'après la chimie des peptides. Ainsi, le groupe carboxy peut être protégé par exemple sous forme du groupe tert-butoxycarbonyl, le groupe hydroxy sous forme du groupe O-tert-butyle ou benzyléther, le groupe aminocarbonyle pouvant être protégé sous forme du groupe tritylaminocarbonyle.

La condensation d'un sel d'addition avec un acide d'une amine de formule II avec un acide de formule III selon la forme de réalisation a) du procédé selon l'invention peut être mise en oeuvre d'une manière connue en soi dans la chimie des peptides pour ce qui est de former une liaison amide. Dans une forme de réalisation préférée, un sel d'addition avec un acide, notamment le p-toluène-sulfonate, une amine de formule II est condensé avec un acide de formule III en présence de 1-(3-diméthylamino-propyl)-3-éthylcarbodiimide (EDAC), de 1-hydroxybenzotriazole (HOBT) et de N-éthylmorpholine (NEM) dans un solvant organique inerte, par exemple un hydrocarbure halogéné tel que le dichlorométhane, à la température ambiante. Dans une forme de réalisation avantageuse, le sel d'addition avec un acide de l'amine de formule II n'est pas purifié après sa préparation (décrite ci-après), mais est condensé sous forme brute avec un acide de formule III.

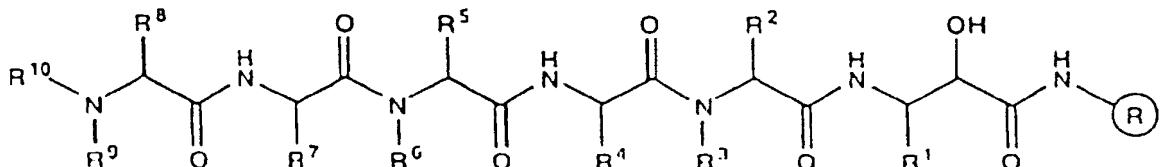
Tous groupes protecteurs présents dans le produit de condensation ainsi obtenu peuvent être séparés par des procédés connus en soi dans la chimie des peptides. Par exemple, le groupe tert-butoxycarbonyle est converti en le groupe carboxy, un tert-butyléther est converti en le groupe hydroxy, et le groupe tritylaminocarbonyle est converti en aminocarbonyle par traitement avec un acide

dans des conditions standard. Un benzyléther est converti en hydroxy par hydrogénolyse d'une manière connue en soi.

L'oxydation d'un α -hydroxyamide de formule III selon la forme de réalisation b) du procédé selon l'invention 5 est mise en oeuvre de préférence dans les conditions de l'oxydation de Dess-Martin [J. Org. Chem. 48, 4155 (1983)], dans laquelle on dissout un α -hydroxyamide de formule III dans un solvant organique inerte tel que le 10 diméthylformamide, et on l'oxyde à la température ambiante avec du 1,1,1-triacétoxy-1,1-dihydro-1,2-benziodoxole-3-(1H)-one.

Le clivage ultérieur de tous groupes hydroxy-protecteurs présents dans le produit d'oxydation peut être effectué d'une manière analogue à ce qui est décrit plus 15 haut en liaison avec la séparation d'un groupe hydroxy-protecteur d'avec le produit de condensation obtenu dans la forme de réalisation a) du procédé selon l'invention.

Selon une variante de la forme de réalisation b) du procédé selon l'invention, l'oxydation d'un α -hydroxyamide de formule IV est mise en oeuvre par le fait que ce 20 dernier est fixé à une résine pour synthèse en phase solide, et le produit est séparé de la résine par traitement avec un acide. En particulier, l' α -hydroxyamide fixé à la résine a la formule générale



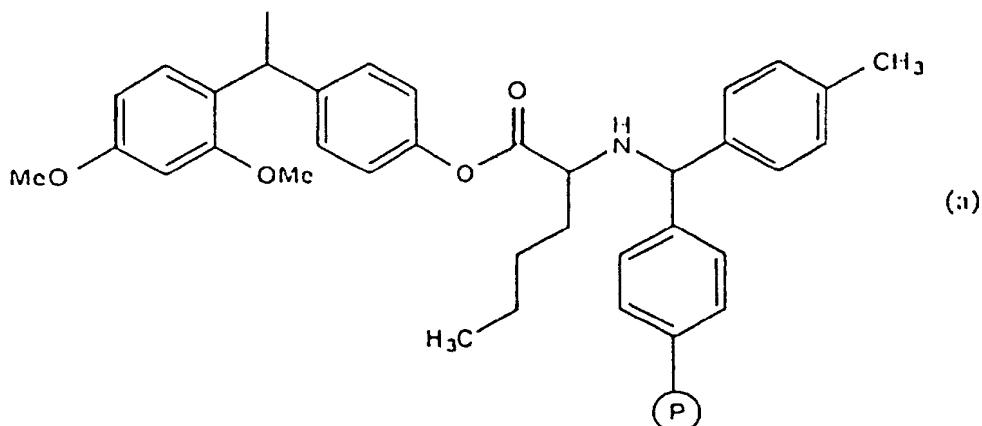
30

(IV A)

dans laquelle R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} et 35 R^{12} ont les significations données plus haut, du moment que tous groupes hydroxy présents se trouvent sous forme

protégée, et R représente un groupe de formule

5



10

15

dans laquelle P représente une matrice de copoly(styrène/divinylbenzène à 1 %).

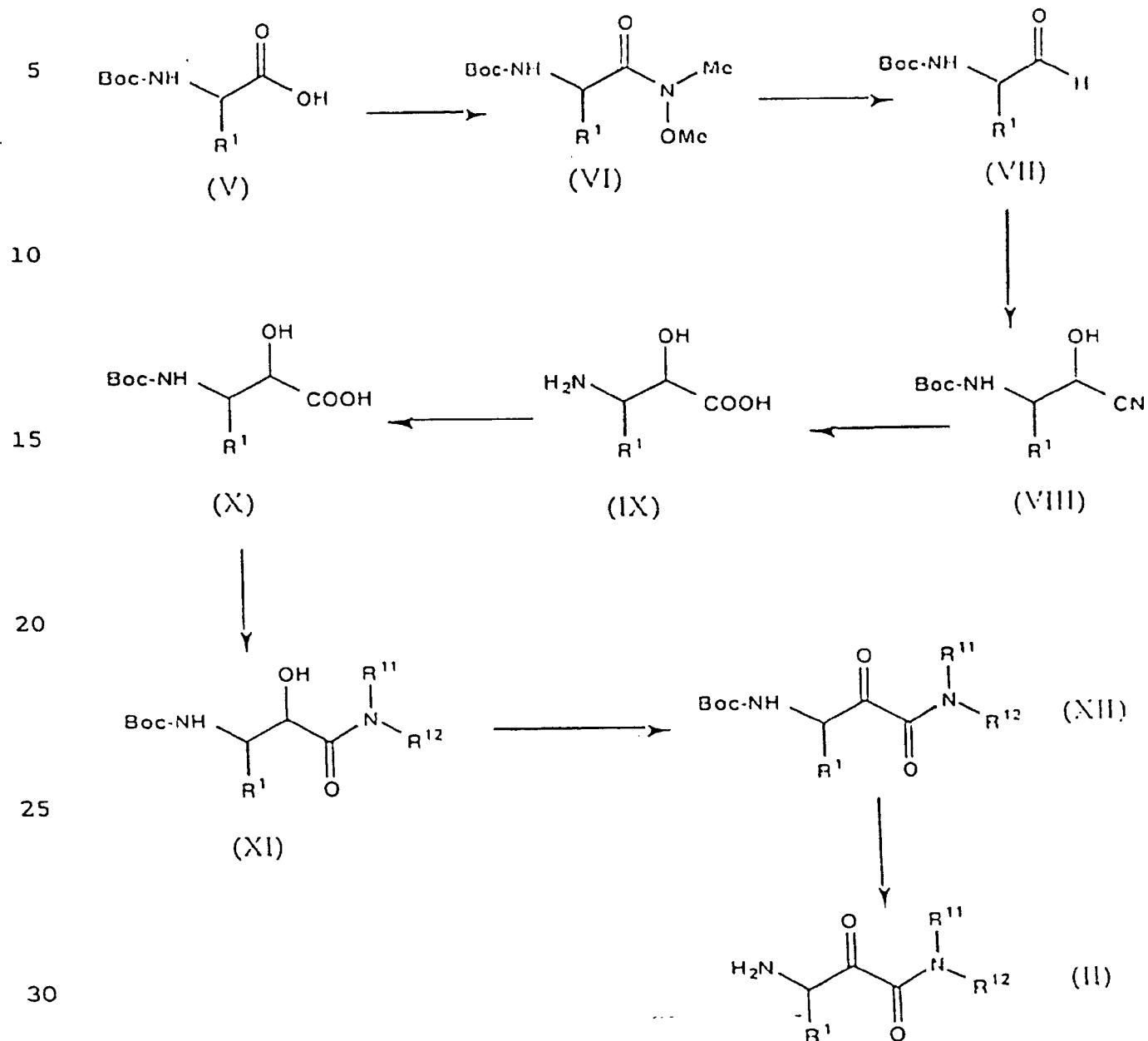
Après cette oxydation, un traitement du produit avec un acide, par exemple l'acide trifluoracétique, conduit à la séparation d'avec la résine, et à une élimination concomitante de tous groupes hydroxy-protecteurs éventuellement présents.

Dans la forme de réalisation c) du procédé selon l'invention, un composé de formule I est converti en un sel. Ainsi, des composés basiques de formule I sont convertis en des sels avec des bases par traitement avec une base, et des composés acides de formule I sont convertis en des sels d'addition avec une base par traitement avec un acide. Les bases et acides appropriés sont ceux qui donnent les sels avec une base et les sels d'addition avec un acide spécifiquement désigné plus haut.

Les sels d'addition avec un acide des amines de formule II utilisés en tant que matières de départ dans la forme de réalisation a) du procédé selon l'invention sont nouveaux et forment aussi un objet de la présente inven-

tion. Ils peuvent être préparés par exemple comme illustré dans le schéma 1 ci-après, dans lequel R¹, R¹¹ et R¹² ont les significations données plus haut, du moment que tous groupes hydroxy présents le sont sous forme protégée, et 5 Boc représente le groupe tert-butoxycarbonyle.

Schéma 1

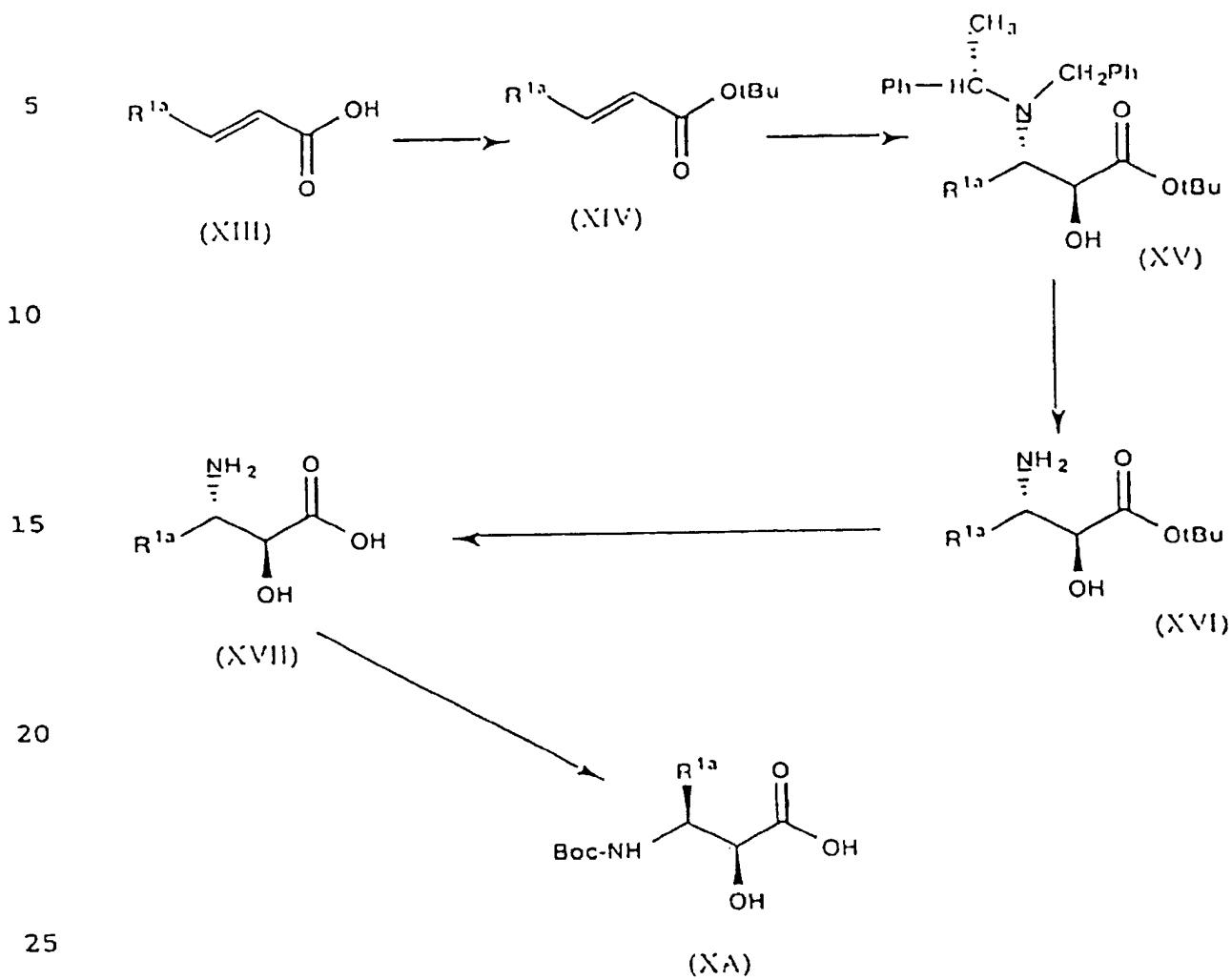


Boc-protégé de formule V, qui est un composé connu ou un analogue d'un composé connu, est mis à réagir avec un sel de N,O-diméthylhydroxylamine, notamment le chlorhydrate, d'une manière connue, par exemple en présence d'EDAC, de 5 HOBT et de NEM et dans un solvant organique inerte, par exemple un éther tel que le tétrahydrofurane, à la température ambiante. L'hydroxamate de N,O-diméthyle de formule VI est ensuite réduit par des procédés connus, avantageusement par utilisation d'un hydrure d'un métal 10 alcalin et d'aluminium, notamment l'hydrure de lithium et d'aluminium, pour obtenir un aldéhyde de formule VII. Au stade suivant, on fait réagir un aldéhyde de formule VII avec de l'acétone-cyanhydrine en présence d'une base organique, notamment une tri(alkyle inférieure)amine telle 15 que la triéthylamine, et dans un solvant organique inerte, par exemple un hydrocarbure aliphatique chloré tel que le dichlorométhane, à la température ambiante. L'hydroxy-nitrile obtenu de formule VIII est ensuite traité, éventuellement sans autre purification, avec un acide, notamment 20 un acide halogénhydrique et en particulier l'acide chlorhydrique, à une température élevée, avantageusement au reflux, pour donner un sel correspondant d'un hydroxy-acide de formule IX. Ce sel, éventuellement sans autre purification, est traité au stade suivant avec du dicarbonaté de di-tert-butyle d'une manière classique, par 25 exemple en présence d'une base inorganique telle qu'un bicarbonate d'un métal alcalin, par exemple le bicarbonate de sodium, dans un système solvant inerte, par exemple le dioxane en solution aqueuse, à la température ambiante, 30 de façon à obtenir un acide hydroxycarboxylique N-Boc-protégé de formule X. La condensation d'un acide de formule X avec une amine de formule $\text{HNR}^{11}\text{R}^{12}$ d'une manière connue en soi, par exemple en présence d'EDAC et de HOBT et dans un solution organique inerte tel qu'un hydrocarbure 35 aliphatique halogéné, par exemple le dichlorométhane,

à la température ambiante, donne un α -hydroxyamide de formule XI. Au stade suivant, on oxyde un α -hydroxyamide de formule XI, avantageusement d'une manière analogue à celle qui est décrite plus haut en liaison avec la forme de réalisation b) du procédé selon l'invention, et l'on obtient un α -cétoamide de formule XII. Finalement, un α -cétoamide de formule XII est converti en un sel d'addition avec un acide d'un composé de formule II par traitement avec un acide, notamment l'acide p-toluenesulfonique.

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65
70
75
80
85
90
95
100
105
110
115
120
125
130
135
140
145
150
155
160
165
170
175
180
185
190
195
200
205
210
215
220
225
230
235
240
245
250
255
260
265
270
275
280
285
290
295
300
305
310
315
320
325
330
335
340
345
350
355
360
365
370
375
380
385
390
395
400
405
410
415
420
425
430
435
440
445
450
455
460
465
470
475
480
485
490
495
500
505
510
515
520
525
530
535
540
545
550
555
560
565
570
575
580
585
590
595
600
605
610
615
620
625
630
635
640
645
650
655
660
665
670
675
680
685
690
695
700
705
710
715
720
725
730
735
740
745
750
755
760
765
770
775
780
785
790
795
800
805
810
815
820
825
830
835
840
845
850
855
860
865
870
875
880
885
890
895
900
905
910
915
920
925
930
935
940
945
950
955
960
965
970
975
980
985
990
995
1000
1005
1010
1015
1020
1025
1030
1035
1040
1045
1050
1055
1060
1065
1070
1075
1080
1085
1090
1095
1100
1105
1110
1115
1120
1125
1130
1135
1140
1145
1150
1155
1160
1165
1170
1175
1180
1185
1190
1195
1200
1205
1210
1215
1220
1225
1230
1235
1240
1245
1250
1255
1260
1265
1270
1275
1280
1285
1290
1295
1300
1305
1310
1315
1320
1325
1330
1335
1340
1345
1350
1355
1360
1365
1370
1375
1380
1385
1390
1395
1400
1405
1410
1415
1420
1425
1430
1435
1440
1445
1450
1455
1460
1465
1470
1475
1480
1485
1490
1495
1500
1505
1510
1515
1520
1525
1530
1535
1540
1545
1550
1555
1560
1565
1570
1575
1580
1585
1590
1595
1600
1605
1610
1615
1620
1625
1630
1635
1640
1645
1650
1655
1660
1665
1670
1675
1680
1685
1690
1695
1700
1705
1710
1715
1720
1725
1730
1735
1740
1745
1750
1755
1760
1765
1770
1775
1780
1785
1790
1795
1800
1805
1810
1815
1820
1825
1830
1835
1840
1845
1850
1855
1860
1865
1870
1875
1880
1885
1890
1895
1900
1905
1910
1915
1920
1925
1930
1935
1940
1945
1950
1955
1960
1965
1970
1975
1980
1985
1990
1995
2000
2005
2010
2015
2020
2025
2030
2035
2040
2045
2050
2055
2060
2065
2070
2075
2080
2085
2090
2095
2100
2105
2110
2115
2120
2125
2130
2135
2140
2145
2150
2155
2160
2165
2170
2175
2180
2185
2190
2195
2200
2205
2210
2215
2220
2225
2230
2235
2240
2245
2250
2255
2260
2265
2270
2275
2280
2285
2290
2295
2300
2305
2310
2315
2320
2325
2330
2335
2340
2345
2350
2355
2360
2365
2370
2375
2380
2385
2390
2395
2400
2405
2410
2415
2420
2425
2430
2435
2440
2445
2450
2455
2460
2465
2470
2475
2480
2485
2490
2495
2500
2505
2510
2515
2520
2525
2530
2535
2540
2545
2550
2555
2560
2565
2570
2575
2580
2585
2590
2595
2600
2605
2610
2615
2620
2625
2630
2635
2640
2645
2650
2655
2660
2665
2670
2675
2680
2685
2690
2695
2700
2705
2710
2715
2720
2725
2730
2735
2740
2745
2750
2755
2760
2765
2770
2775
2780
2785
2790
2795
2800
2805
2810
2815
2820
2825
2830
2835
2840
2845
2850
2855
2860
2865
2870
2875
2880
2885
2890
2895
2900
2905
2910
2915
2920
2925
2930
2935
2940
2945
2950
2955
2960
2965
2970
2975
2980
2985
2990
2995
3000
3005
3010
3015
3020
3025
3030
3035
3040
3045
3050
3055
3060
3065
3070
3075
3080
3085
3090
3095
3100
3105
3110
3115
3120
3125
3130
3135
3140
3145
3150
3155
3160
3165
3170
3175
3180
3185
3190
3195
3200
3205
3210
3215
3220
3225
3230
3235
3240
3245
3250
3255
3260
3265
3270
3275
3280
3285
3290
3295
3300
3305
3310
3315
3320
3325
3330
3335
3340
3345
3350
3355
3360
3365
3370
3375
3380
3385
3390
3395
3400
3405
3410
3415
3420
3425
3430
3435
3440
3445
3450
3455
3460
3465
3470
3475
3480
3485
3490
3495
3500
3505
3510
3515
3520
3525
3530
3535
3540
3545
3550
3555
3560
3565
3570
3575
3580
3585
3590
3595
3600
3605
3610
3615
3620
3625
3630
3635
3640
3645
3650
3655
3660
3665
3670
3675
3680
3685
3690
3695
3700
3705
3710
3715
3720
3725
3730
3735
3740
3745
3750
3755
3760
3765
3770
3775
3780
3785
3790
3795
3800
3805
3810
3815
3820
3825
3830
3835
3840
3845
3850
3855
3860
3865
3870
3875
3880
3885
3890
3895
3900
3905
3910
3915
3920
3925
3930
3935
3940
3945
3950
3955
3960
3965
3970
3975
3980
3985
3990
3995
4000
4005
4010
4015
4020
4025
4030
4035
4040
4045
4050
4055
4060
4065
4070
4075
4080
4085
4090
4095
4100
4105
4110
4115
4120
4125
4130
4135
4140
4145
4150
4155
4160
4165
4170
4175
4180
4185
4190
4195
4200
4205
4210
4215
4220
4225
4230
4235
4240
4245
4250
4255
4260
4265
4270
4275
4280
4285
4290
4295
4300
4305
4310
4315
4320
4325
4330
4335
4340
4345
4350
4355
4360
4365
4370
4375
4380
4385
4390
4395
4400
4405
4410
4415
4420
4425
4430
4435
4440
4445
4450
4455
4460
4465
4470
4475
4480
4485
4490
4495
4500
4505
4510
4515
4520
4525
4530
4535
4540
4545
4550
4555
4560
4565
4570
4575
4580
4585
4590
4595
4600
4605
4610
4615
4620
4625
4630
4635
4640
4645
4650
4655
4660
4665
4670
4675
4680
4685
4690
4695
4700
4705
4710
4715
4720
4725
4730
4735
4740
4745
4750
4755
4760
4765
4770
4775
4780
4785
4790
4795
4800
4805
4810
4815
4820
4825
4830
4835
4840
4845
4850
4855
4860
4865
4870
4875
4880
4885
4890
4895
4900
4905
4910
4915
4920
4925
4930
4935
4940
4945
4950
4955
4960
4965
4970
4975
4980
4985
4990
4995
5000
5005
5010
5015
5020
5025
5030
5035
5040
5045
5050
5055
5060
5065
5070
5075
5080
5085
5090
5095
5100
5105
5110
5115
5120
5125
5130
5135
5140
5145
5150
5155
5160
5165
5170
5175
5180
5185
5190
5195
5200
5205
5210
5215
5220
5225
5230
5235
5240
5245
5250
5255
5260
5265
5270
5275
5280
5285
5290
5295
5300
5305
5310
5315
5320
5325
5330
5335
5340
5345
5350
5355
5360
5365
5370
5375
5380
5385
5390
5395
5400
5405
5410
5415
5420
5425
5430
5435
5440
5445
5450
5455
5460
5465
5470
5475
5480
5485
5490
5495
5500
5505
5510
5515
5520
5525
5530
5535
5540
5545
5550
5555
5560
5565
5570
5575
5580
5585
5590
5595
5600
5605
5610
5615
5620
5625
5630
5635
5640
5645
5650
5655
5660
5665
5670
5675
5680
5685
5690
5695
5700
5705
5710
5715
5720
5725
5730
5735
5740
5745
5750
5755
5760
5765
5770
5775
5780
5785
5790
5795
5800
5805
5810
5815
5820
5825
5830
5835
5840
5845
5850
5855
5860
5865
5870
5875
5880
5885
5890
5895
5900
5905
5910
5915
5920
5925
5930
5935
5940
5945
5950
5955
5960
5965
5970
5975
5980
5985
5990
5995
6000
6005
6010
6015
6020
6025
6030
6035
6040
6045
6050
6055
6060
6065
6070
6075
6080
6085
6090
6095
6100
6105
6110
6115
6120
6125
6130
6135
6140
6145
6150
6155
6160
6165
6170
6175
6180
6185
6190
6195
6200
6205
6210
6215
6220
6225
6230
6235
6240
6245
6250
6255
6260
6265
6270
6275
6280
6285
6290
6295
6300
6305
6310
6315
6320
6325
6330
6335
6340
6345
6350
6355
6360
6365
6370
6375
6380
6385
6390
6395
6400
6405
6410
6415
6420
6425
6430
6435
6440
6445
6450
6455
6460
6465
6470
6475
6480
6485
6490
6495
6500
6505
6510
6515
6520
6525
6530
6535
6540
6545
6550
6555
6560
6565
6570
6575
6580
6585
6590
6595
6600
6605
6610
6615
6620
6625
6630
6635
6640
6645
6650
6655
6660
6665
6670
6675
6680
6685
6690
6695
6700
6705
6710
6715
6720
6725
6730
6735
6740
6745
6750
6755
6760
6765
6770
6775
6780
6785
6790
6795
6800
6805
6810
6815
6820
6825
6830
6835
6840
6845
6850
6855
6860
6865
6870
6875
6880
6885
6890
6895
6900
6905
6910
6915
6920
6925
6930
6935
6940
6945
6950
6955
6960
6965
6970
6975
6980
6985
6990
6995
7000
7005
7010
7015
7020
7025
7030
7035
7040
7045
7050
7055
7060
7065
7070
7075
7080
7085
7090
7095
7100
7105
7110
7115
7120
7125
7130
7135
7140
7145
7150
7155
7160
7165
7170
7175
7180
7185
7190
7195
7200
7205
7210
7215
7220
7225
7230
7235
7240
7245
7250
7255
7260
7265
7270
7275
7280
7285
7290
7295
7300
7305
7310
7315
7320
7325
7330
7335
7340
7345
7350
7355
7360
7365
7370
7375
7380
7385
7390
7395
7400
7405
7410
7415
7420
7425
7430
7435
7440
7445
7450
7455
7460
7465
7470
7475
7480
7485
7490
7495
7500
7505
7510
7515
7520
7525
7530
7535
7540
7545
7550
7555
7560
7565
7570
7575
7580
7585
7590
7595
7600
7605
7610
7615
7620
7625
7630
7635
7640
7645
7650
7655
7660
7665
7670
7675
7680
7685
7690
7695
7700
7705
7710
7715
7720
7725
7730
7735
7740
7745
7750
7755
7760
7765
7770
7775
7780
7785
7790
7795
7800
7805
7810
7815
7820
7825
7830
7835
7840
7845
7850
7855
7860
7865
7870
7875
7880
7885
7890
7895
7900
7905
7910
7915
7920
7925
7930
7935
7940
7945
7950
7955
7960
7965
7970
7975
7980
7985
7990
7995
8000
8005
8010
8015
8020
8025
8030
8035
8040
8045
8050
8055
8060
8065
8070
8075
8080
8085
8090
8095
8100
8105
8110
8115
8120
8125
8130
8135
8140
8145
8150
8155
8160
8165
8170
8175
8180
8185
8190
8195
8200
8205
8210
8215
8220
8225
8230
8235
8240
8245
8250
8255
8260
8265
8270
8275
8280
8285
8290
8295
8300
8305
8310
8315
8320
8325
8330
8335
8340
8345
8350
8355
8360
8365
8370
8375
8380
8385
8390
8395
8400
8405
8410
8415
8420
8425
8430
8435
8440
8445
8450
8455
8460
8465
8470
8475
8480
8485
8490
8495
8500
8505
8510
8515
8520
8525
8530
8535
8540
8545
8550
8555
8560
8565
8570
8575
8580
8585
8590
8595
8600
8605
8610
8615
8620
8625
8630
8635
8640
8645
8650
8655
8660
8665
8670
8675
8680
8685
8690
8695
8700
8705
8710
8715
8720
8725
8730
8735
8740
8745
8750
8755
8760
8765
8770
8775
8780
8785
8790
8795
8800
8805
8810
8815
8820
8825
8830
8835
8840
8845
8850
8855
8860
8865
8870
8875
8880
8885
8890
8895
8900
8905
8910
8915
8920
8925
8930
8935
8940
8945
8950
8955
8960
8965
8970
8975
8980
8985
8990
8995
9000
9005
9010
9015
9020
9025
9030
9035
9040
9045
9050
9055
9060
9065
9070
9075
9080
9085
9090
9095
9100
9105
9110
9115
9120
9125
9130
9135
9140
9145
9150
9155
9160
9165
9170
9175
9180
9185
9190
9195
9200
9205
9210
9215
9220
9225
9230
9235
9240
9245
9250
9255
9260
9265
9270
9275
9280
9285
9290
9295
9300
9305
9310
9315
9320
9325
9330
9335
9340
9345
9350
9355
9360
9365
9370
9375
9380
9385
9390
9395
9400
9405
9410
9415
9420
9425
9430
9435
9440
9445
9450
9455

Schéma 2

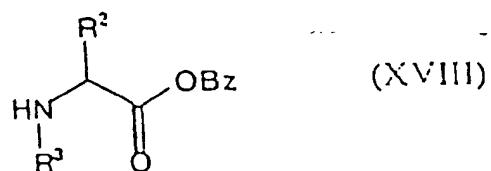


Dans le premier stade du schéma 2, un acide (E)
 alcénoïque de formule XIII, qui est un composé connu, est
 30 converti en l'ester tert-butylique correspondant de for-
 mule XIV par réaction avec l'acétal di(tert-butylique) du
 N,N-diméthylformamide dans un solvant organique inerte,
 par exemple un hydrocarbure aromatique tel que le benzène
 ou le toluène, à une température élevée, par exemple
 35 d'environ 80°C. Puis un ester de formule XIV est mis à

réagir d'abord avec de la (S)-(-)-N-benzyl- α -méthylbenzylamine (au préalable activée avec un alkylolithium inférieur tel que le n-butyllithium), puis avec de la (1S)-(+)-(camphorylsulfonyl)oxaziridine, ces réactions étant mises en oeuvre dans un solvant organique inerte, par exemple un éther aliphatique tel que le diéthyléther, ou un éther cyclique tel que le tétrahydrofurane, à une basse température, par exemple d'environ -78°C. On obtient ainsi un composé de formule XV, qui est hydrogénolysé d'une manière connue en soi, par exemple en présence d'un catalyseur au palladium sur charbon, pour obtenir un amino-hydroxyalcanoate de formule XVI. Cet amino-hydroxyalcanoate est ensuite désestérifiée par traitement avec un acide approprié, notamment l'acide trifluoracétique, pour donner un sel d'addition avec un acide d'un acide amino-hydroxyalcanoïque de formule XVII. Finalement, un traitement de cet acide amino-hydroxyalcanoïque de formule XVII avec du dicarbonate de di-tert-butyle donne un acide 3(S)-(tert-butoxyformamido)-2-(S)-(hydroxyalcanoïque) de formule XA, le traitement étant mis en oeuvre d'une manière analogue à celle qui est décrite dans le schéma 1 pour la conversion d'un composé de formule IX en un composé de formule X.

Les acides de formule III utilisés en tant que matières de départ dans la forme de réalisation a) du procédé selon l'invention sont nouveaux. Ils peuvent être préparés par exemple en partant d'un composé de formule générale

30



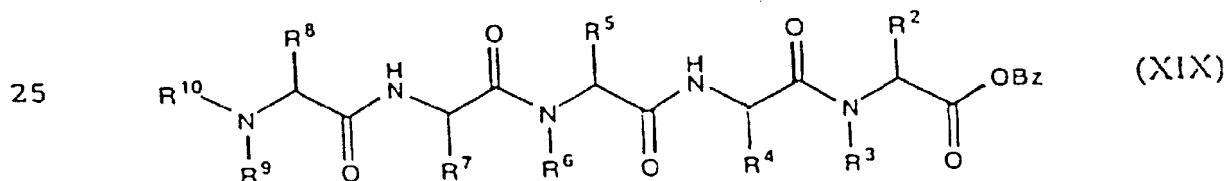
35

dans laquelle R^2 et R^3 ont les significations données plus haut, du moment que tous groupes carboxy, hydroxy ou aminocarbonyle présent l'est sous forme protégée, et Bz est le groupe benzyle.

5 Ainsi, un composé de formule XVIII peut être couplé successivement avec différents acides aminés ou encore un fragment obtenu pendant un tel couplage séquentiel peut être soumis à un couplage plus poussé avec un dérivé peptidique ayant une taille appropriée. Ou bien encore, un 10 composé de formule XVIII peut être couplé à un térapéptide approprié.

15 Les réactions de couplage mentionnées ci-dessus peuvent être mises en oeuvre d'une manière connue en soi dans la chimie des peptides, avantageusement par utilisation de l'acide aminé ou du dérivé peptidique approprié, protégé au niveau du groupe amino par le groupe Fmoc [(9-fluorényl)méthoxycarbonyle] en présence d'EDAC, de HOBT et de NEM dans un solvant organique, par exemple un hydrocarbure halogéné tel que le dichlorométhane.

20 Finalement, après que le couplage est terminé, l'ester obtenu, qui a la formule générale



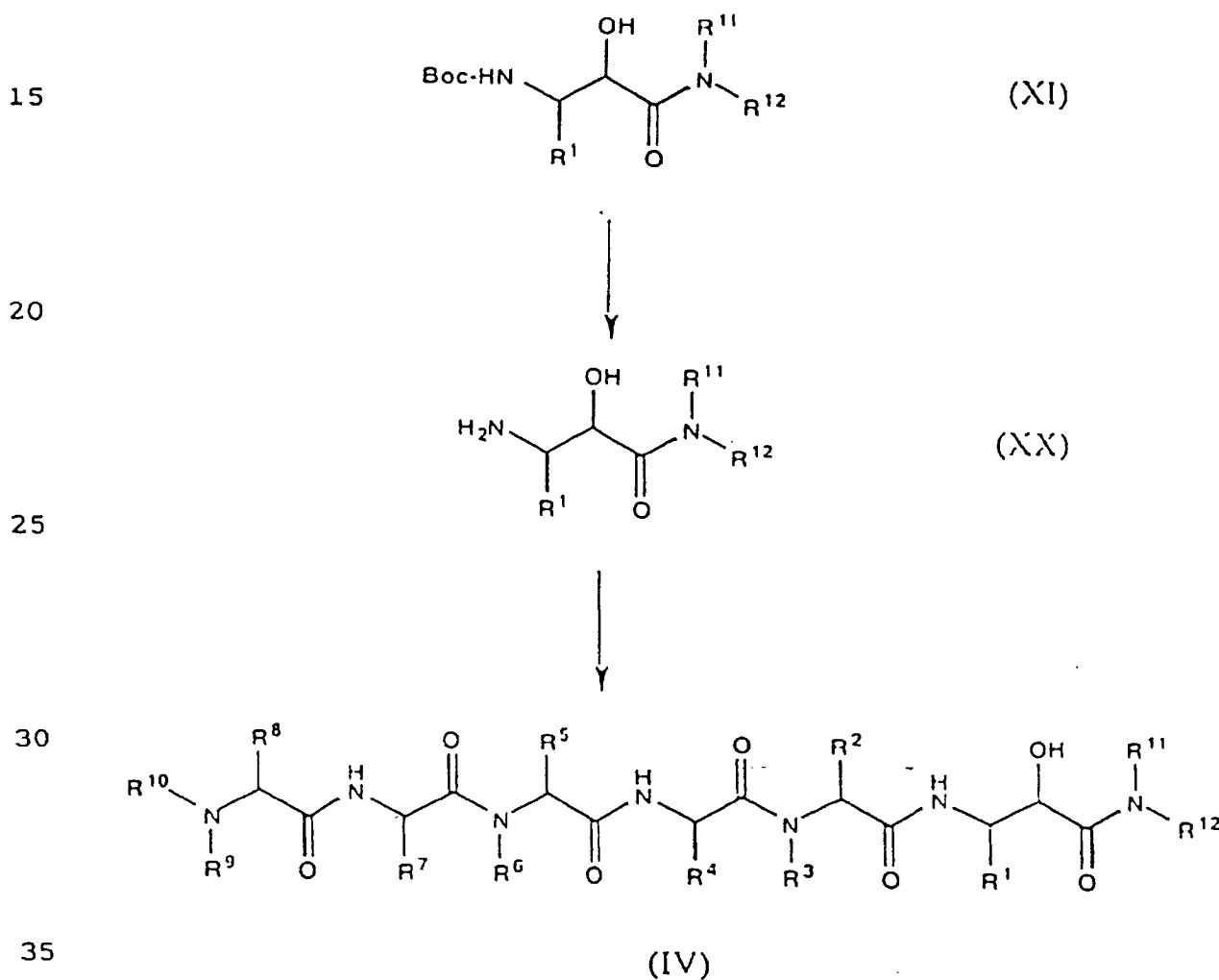
30 dans laquelle Bz et R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 et R^{10} ont les significations données plus haut, du moment que tous groupes carboxy, hydroxy et/ou aminocarbonyle présents le sont sous forme protégée,

35 est débenzylé d'une manière connue par hydrogénolyse, par exemple en présence d'un catalyseur au palladium sur

charbon, pour donner un acide de formule III.

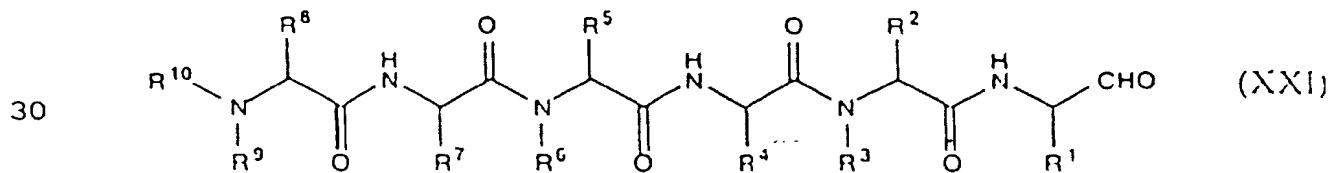
Les α -hydroxyamides de formule IV utilisés en tant que matières de départ dans la forme de réalisation b) du procédé selon l'invention sont nouveaux et forment aussi un objet de la présente invention. Ils peuvent être préparés par exemple comme illustré dans le schéma 3 ci-après, dans lequel Boc, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹ et R¹² ont les significations données plus haut, du moment que tous groupes hydroxy présents le sont sous forme protégée.

Schéma 3



Dans une première étape du schéma 3, un composé de formule XI, préparé comme décrit dans le schéma 1, est traité avec un acide, de préférence l'acide p-tolène-sulfonique, pour donner un sel d'addition avec un acide d'une amine de formule XX. Ce traitement est mis en oeuvre d'une manière analogue à celle qui est décrite plus haut en liaison avec la conversion d'un α -cétoamide de formule XII en un sel d'addition avec un acide d'une amine de formule II. Puis un sel d'addition avec un acide d'une amine de formule XX est converti en un α -hydroxyamide de départ de formule IV par condensation avec un acide de formule III. La condensation est mise en oeuvre d'une manière analogue à celle qui est décrite plus haut en liaison avec la condensation d'un sel d'addition avec un acide d'une amine de formule II avec un acide de formule III.

Ou bien encore, on peut préparer des α -hydroxyamides de départ de formule IV, dans laquelle R^{11} est un atome d'hydrogène et R^{12} est un groupe alkyle inférieur, aryle, hétéroaryle, aryl(alkyle inférieur), diaryl(alkyle inférieur), (cycloalkyle inférieur)(alkyle inférieur), (alkyle inférieur)aminocarbonyl(alkyle inférieur) ou (alkyle inférieur)thio(alkyle inférieur), et R^1 , R^4 , R^5 , R^7 et R^8 sont des groupes hydroxy(alkyle inférieur) autres que des groupes protégés, en faisant d'abord réagir un aldéhyde de formule générale

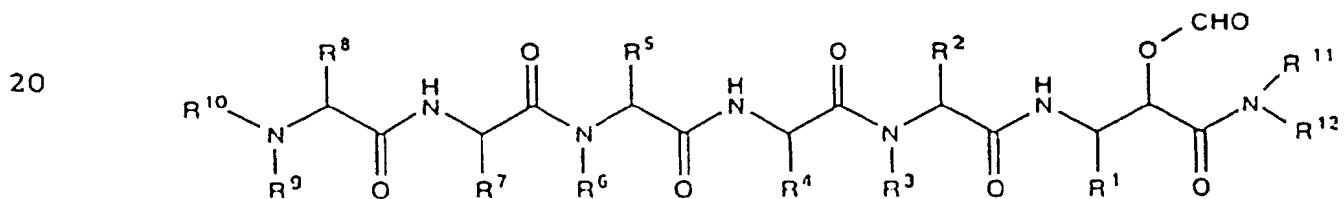


35 dans laquelle R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 et R^{10} ont les significations données dans la formule IV,

avec un isocyanure de formule générale



5 dans laquelle R^{12} est un groupe alkyle inférieur, aryle, hétéroaryle, aryl(alkyle inférieur), diaryl(alkyle inférieur), (cycloalkyle inférieur)(alkyle inférieur), (alkyle inférieur)aminocarbonyl(alkyle inférieur) ou (alkyle inférieur)thio(alkyle inférieur), en présence d'un excès 10 d'acide formique. Quand le fragment aryle de l'isocyanure d'aryl(alkyle inférieur) est substitué par un groupe réactif, par exemple le groupe hydroxy ou hydroxyméthyle, ce dernier est protégé d'une manière classique. La réaction est avantageusement mise en oeuvre dans un solvant organique inerte, par exemple un hydrocarbure aliphatique chloré tel que le dichlorométhane, approximativement à la 15 température ambiante, et donne un mélange d'un α -hydroxyamide de formule IV et d'un composé formyloxy correspondant, ayant la formule générale



25

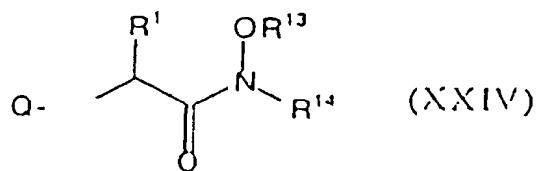
(XXIII)

dans laquelle R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} et R^{12} ont les significations données dans la formule IV.

30 Après traitement de ce mélange d'un α -hydroxyamide et d'un composé formyloxy avec de l'ammoniaque à la température ambiante, le composé formyloxy est converti en l' α -hydroxyamide correspondant de formule IV.

On peut ensuite préparer les aldéhydes de formule XXI d'abord à partir d'un hydroxamate de formule générale

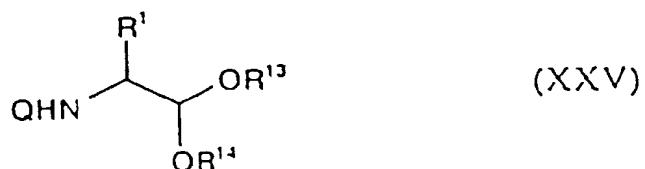
5



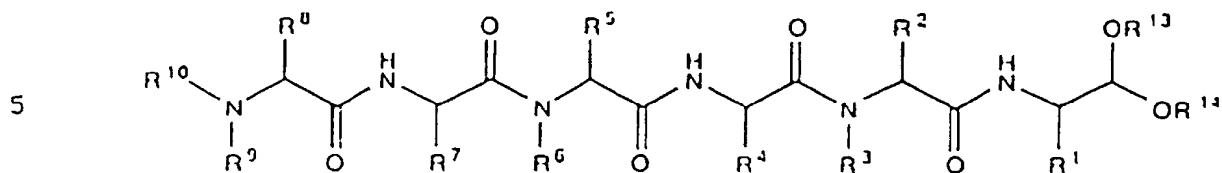
10 dans laquelle R¹ a les significations données plus haut, Q est un groupe amino-protecteur et R¹³ et R¹⁴ représentent chacun un groupe alkyle inférieur, en particulier le groupe méthyle,
par réduction avec un hydrure d'un métal alcalin et d'aluminium, conversion de l'aldéhyde obtenu en un acétal de formule générale

15

20



25 dans laquelle R, R' et R'', et Q, ont les significations données plus haut, condensation de cet acétal (après élimination du groupe amino-protecteur) avec un acide de formule III tel que défini ci-dessus, et désacétalysation de l'acétal obtenu, de formule générale



(XXVI)

10

dans laquelle $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}$ et R^{12} ont les significations données dans la formule IV.

15 La réduction d'un hydroxamate de formule XXIV est
avantageusement mise en oeuvre par utilisation d'hydrure
de lithium et d'aluminium.

La conversion d'un aldéhyde ainsi obtenu en un acétal de formule XXV peut être mise en oeuvre d'une manière connue, par exemple par traitement avec de l'orthoformiate de triméthyle en présence d'un acide, tel que l'acide p-toluenesulfonique.

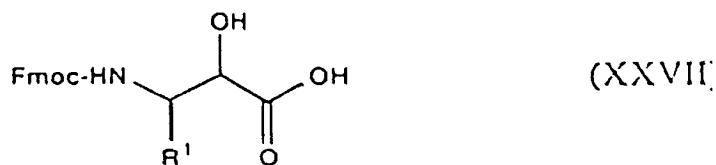
La condensation d'un acétal de formule XXV avec un acide de formule III peut être mise en oeuvre d'une manière connue en soi dans la chimie des peptides, avantageusement en présence d'EDAC, de HOBT et de NEM, et dans un solvant organique inerte, par exemple un hydrocarbure halogéné, tel que le dichlorométhane.

La désacétylation d'un acétal de formule XXVI est mise en oeuvre d'une manière connue en soi, avantageusement par utilisation d'acide trifluoracétique ou d'un acide fort équivalent, en présence d'un solvant organique inerte tel qu'un hydrocarbure aliphatique halogéné, par exemple le dichlorométhane, et en présence d'eau. Avantageusement, la désacétylation est mise en oeuvre approximativement à la température ambiante. Tout groupe protégé

teur sensible à l'hydrolyse est séparé dans les conditions utilisées pour la désacétylation.

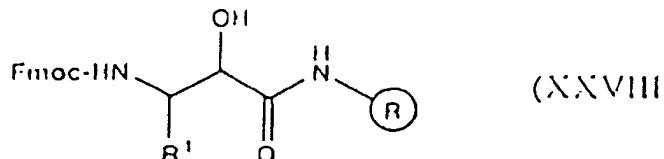
5 Dans la mesure où il ne s'agit pas de composés connus ou d'analogues de composés connus, les hydroxamates de formule XXIV peuvent être préparés d'une manière analogue à celle des représentants connus, ou comme décrit dans les exemples ci-après, ou par analogie avec ces derniers.

10 On peut préparer les α -hydroxyamides de formule IVA fixés à une résine, par exemple en éliminant le groupe Fmoc d'une résine conjuguée gonflée de formule R-Fmoc, dans laquelle R et Fmoc ont les significations données plus haut, par utilisation par exemple de diméthylformamide/ 15 pipéridine, et en faisant réagir la résine conjuguée déprotégée, d'abord avec un hydroxyacide de formule générale



25 dans laquelle R^1 et Fmoc ont les significations données plus haut,
 puis avec de l'acide acétique. Les deux réactions sont commodément mises en œuvre approximativement à la température ambiante, dans un solvant organique inerte, par exemple le diméthylformamide, en présence de tétrafluoroborate de 2-(1H-benzotriazole-1-yl)-1,1,3,3-tétraméthyluronium et de N-méthylmorpholine. On obtient un conjugué 30 de résine de formule

5



10 dans laquelle R, R¹ et Fmoc ont les significations données plus haut,
 conjugué qui, après une déprotection, est condensé successivement avec différents acides aminés n-protégés, pour donner l'α-hydroxyamide de formule IVA souhaité, fixé à une résine.

15 Les hydroxyacides de formule XXVII peuvent être préparés d'une manière analogue aux composés de formule XA dans le schéma 2 ci-dessus.

20 Comme on l'a dit plus haut, les composés de formule I et leurs sels sont des inhibiteurs de protéases d'origine virale. L'activité contre une protéase de ce type, plus précisément la protéase du HCV, peut être mise en évidence grâce à une analyse décrite en détail dans la demande WO 98/22496, publiée le 28 mai 1998.

On trouve les valeurs suivantes pour la CI₅₀ :

Tableau

Composé de formule I	CI ₅₀ de la protéinase du HCV (μmol/l)
A	0,004
B	0,007
C	0,007
D	0,007
E	0,004
F	0,006
G	0,004
H	0,004
I	0,008
J	0,0115

Composés

A = 3(RS)-[[N-[N-[N-[N-(3-carboxypropionyl)-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-5,5,5-trifluoro-N-[1(S)-2-naphtyl]éthyl]-2-oxovaléramide,

5 B = 3(RS)-[[N-[N-[N-[N-(3-carboxypropionyl)-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-5,5,5-trifluoro-2-oxo-N-(1(S)-phénylpropyl)valéramide,

10 C = 3(RS)-[[N-[N-[N-[N-(3-carboxypropionyl)-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-5,5,5-trifluoro-N-(2-méthyl-1(S)-phénylpropyl)-2-oxovaléramide,

15 D = 3(R ou S)-[[N-[N-[N-[N-(3-carboxypropionyl)-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-5,5,5-trifluoro-2-oxo-valéramide,

20 E = 3(RS)-[[N-[N-[N-[N-(3-carboxypropionyl)-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-5,5,5-trifluoro-N-(4-hydroxybenzyl)-2-oxovaléramide,

25 F = 3(RS)-[[N-[N-[N-[N-(3-carboxypropionyl)-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-5,5,5-trifluoro-N-(3-méthoxybenzyl)-2-oxovaléramide,

G = 3(RS)-[[N-[N-[N-[N-(3-carboxypropionyl)-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-5,5,5-trifluoro-N-(α (S)-méthylbenzyl)-2-oxovaléramide,

30 H = N-benzyl-3(RS)-[[N-[N-[N-[N-(3-carboxypropionyl)-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-5,5,5-trifluoro-2-oxo-valéramide,

I = 3(RS)-[[N-[N-[N-[N-(3-carboxypropionyl)-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-

35

méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-5,5,5-trifluoro-N-[1(S)-2-naphtyl)éthyl]-2-oxovaléramide, et
J = 3(S)-[[N-[N-[N-[N-(3-carboxypropionyl)-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-2-oxohexanamide.

Les composés de formule I et leurs sels peuvent être utilisés comme médicaments, par exemple sous forme de préparations pharmaceutiques. Les préparations pharmaceutiques peuvent être administrées par voie entérale, par exemple par voie orale sous forme de comprimés, de comprimés enrobés, de dragées, de capsules en gélatine molle et de gélules en gélatine dure, de solutions, d'émulsions ou suspensions, par voie nasale, par exemple sous forme de pulvérisations nasales, ou par voie rectale, par exemple sous forme de suppositoires. Ils peuvent cependant aussi être administrés par voie parentérale, par exemple sous forme de solutions injectables.

Les composés de formule I et leurs sels peuvent être traités avec des excipients organiques ou inorganiques, inertes d'un point de vue pharmaceutique, pour la production de préparations pharmaceutiques. On peut utiliser par exemple le lactose, l'amidon de maïs ou ses dérivés, le talc, l'acide stéarique ou ses sels, et analogues, en tant qu'excipients de ce type pour comprimés, comprimés enrobés, dragées et gélules en gélatine dure. Les excipients convenant aux capsules en gélatine molle sont par exemple les huiles végétales, les cires, les graisses, les polyols liquides et semi-solides, et analogues ; cependant, selon la nature du principe actif, aucun excipient ne sera habituellement requis dans le cas des capsules en gélatine molle. Les excipients convenant à la production de solutions et de sirops sont par exemple l'eau, les polyols, le saccharose, le sucre inverti, le glucose et analogues. Parmi les excipients convenant aux suppositoires, on peut citer par exemple les huiles

naturelles ou durcies, les cires, les graisses, les polyols liquides ou semi-liquides, et analogues.

Les préparations pharmaceutiques peuvent aussi contenir des conservateurs, des solubilisateurs, des stabilisants, des mouillants, des émulsifiants, des édulcorants, des colorants, des aromatisants, des sels pour faire varier la pression osmotique, des tampons, des agents de masquage ou des antioxygènes. Elles peuvent aussi contenir encore d'autres substances thérapeutiquement intéressantes.

Les médicaments contenant un composé de formule I ou l'un de ses sels en association avec un excipient pharmaceutique compatible représentent aussi un objet de la présente invention, tout comme un procédé permettant de produire ces médicaments, qui consistent à mettre sous une forme d'administration galénique, en même temps qu'un excipient pharmaceutique compatible, un ou plusieurs de ces composés ou sels et, si on le souhaite, une ou plusieurs autres substances thérapeutiquement intéressantes.

Comme on l'a dit plus haut, les composés de formule I et leurs sels peuvent être utilisés selon l'invention sous forme de principes thérapeutiquement actifs, notamment d'agents antiviraux. La posologie peut varier entre de larges limites et va bien évidemment être adaptée aux besoins individuels de chaque cas particulier. En général, dans le cas d'une administration à des adultes, une posologie journalière commode devrait être d'environ 3 mg à environ 3 g, de préférence d'environ 10 mg à 1 g. La posologie journalière peut être administrée sous forme d'une dose unique ou de plusieurs doses, et, en outre, la limite supérieure de la posologie mentionnée plus haut peut être dépassée si ce dépassement se révèle indiqué.

Enfin, l'utilisation de composés de formule I et de leurs sels pour produire des médicaments, notamment des médicaments antiviraux, est aussi un objet de l'invention.

L'invention sera mieux comprise en regard des exem-

ples ci-après :

Exemple 1

1) On dissout dans 5 ml d'acétonitrile en chauffant au reflux pendant 15 secondes 194 mg (0,5 mmol) de 3(RS)-5 (tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-2',4'-diméthyl-2-oxovaléranilide et 285 mg (1,5 mmol) de d'acide p-tolue-sulfonique. On laisse la solution se refroidir, et on l'agit à la température ambiante pendant 1 heure. On ajoute 20 ml de diéthyléther à la suspension ainsi obtenue, et on isole par filtration sous forme d'un solide blanc le p-toluenesulfonate du 3(RS)-amino-5,5,5-trifluoro-2',4'-diméthyl-2-oxovaléranilide brut (1:1).

On dissout dans 10 ml de dichlorométhane, avant d'agiter la solution à la température ambiante pendant 6 heures, 115 mg (0,25 mmol) du p-toluenesulfonate de 3(RS)-amino-5,5,5-trifluoro-2',4'-diméthyl-2-oxovaléranilide (1:1) ci-dessus, 183 mg (0,2 mmol) de N-[N-[N-[N-[3-(tert-butoxycarbonyl)propionyl]-O-tert-butyl-L- α -aspartyl]-O-tert-butyl-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phényl-alanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucine, 58 mg (0,3 mmol) de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide, 30 mg (0,22 mmol) de 1-hydroxybenzotriazole et 46 mg (0,4 mmol) de N-éthylmorpholine. Puis on lave la solution avec de l'acide chlorhydrique 2M et une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium, on la sèche sur du sulfate de magnésium anhydre, on la filtre et on l'évapore. Le résidu est chromatographié sur gel de silice, l'éluant étant constitué de méthanol à 3,5 % dans le dichlorométhane. Le solide obtenu est trittré dans du diéthyléther et isolé par filtration pour donner sous forme d'un solide blanc 61 mg de 3(RS)-[[N-[N-[N-[N-[3-(tert-butoxycarbonyl)propionyl]-O-tert-butyl-L- α -aspartyl]-O-tert-butyl-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-5,5,5-trifluoro-2',4'-diméthyl-2-oxo-valéranilide, SM : m/e 1188,4 [M+H].

ii) On dissout dans 3 ml d'acide trifluoracétique avant d'agiter la solution à la température ambiante pendant 30 minutes 50 mg (0,042 mmol) de 3(RS)-[[N-[N-[N-[N-[N-[3-(tert-butoxycarbonyl)propionyl]-O-tert-butyl-L- α -aspartyl]-O-tert-butyl-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-5,5,5-trifluoro-2',4'-diméthyl-2-oxovaléranilide. La solution est ensuite diluée avec 10 ml de toluène, et le solvant est chassé par évaporation. Le solide est trituré dans du diéthyléther pour donner sous forme d'un solide blanc 29 mg de 3(RS)-[[N-[N-[N-[N-[3-carboxypropionyl]-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-5,5,5-trifluoro-2',4'-diméthyl-2-oxovaléranilide, SM : m/e 1020,4 [M+H].

Le 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-2',4'-diméthyl-2-oxavaléranilide utilisé comme matière de départ est préparé comme suit :

a) On dissout dans 30 ml de tétrahydrofurane anhydre 1,86 g (6,2 mmol) de 2(RS)-(tert-butoxyformamido)-4,4,4-trifluorobutyrohydroxamate de N,O-diméthyle, et on refroidit la solution à 0°C. On ajoute goutte à goutte sous atmosphère d'azote, tout en maintenant la température à 0°C, 5 ml (5 mmol) d'une solution 1M d'hydrure de lithium et d'aluminium dans le tétrahydrofurane. Le mélange est agité pendant 30 minutes à 0°C, et la réaction est ensuite fixée par addition goutte à goutte d'une solution saturée d'hydrogénosulfate de potassium. On chasse le tétrahydrofurane par évaporation, et on ajoute 40 ml de diéthyléther. Le mélange obtenu est vigoureusement agité pendant 20 minutes, et la phase dans l'éther est séparée, séchée sur du sulfate de magnésium anhydre, filtrée et évaporée. Le résidu est dissous dans 15 ml de dichlorométhane, et on ajoute 1,58 g (18,6 mmol) d'acétone-cyanhydrine et 376 mg (3,72 mmol) de triéthylamine. La solution est agitée à la température ambiante pendant 1,5

heure, puis diluée avec 50 ml de diéthyléther et lavée cinq fois avec de l'eau. La phase organique est séchée sur du sulfate de magnésium anhydre, filtrée et évaporée, et le résidu est chromatographié sur gel de silice, l'éluant étant constitué d'acétate d'éthyle à 35 % dans de l'éther de pétrole. L'huile obtenue est chauffée au reflux dans 40 ml d'acide chlorhydrique 5M pendant 17 heures avant évaporation jusqu'à siccité. Le résidu est dissous dans 20 ml de dioxane et 20 ml d'eau, on ajoute 5 g (59,8 mmol) d'hydrogénocarbonate de sodium et 3 g (13,76 mmol) de dicarbonate de di-tert-butyle, et on agite vigoureusement le mélange pendant 3 jours. Le solvant est chassé par évaporation, et le résidu est dissous dans 50 ml de diéthyléther et 50 ml d'eau. La solution aqueuse est séparée, acidifiée avec de l'acide chlorhydrique 2M, puis extraite deux fois avec du diéthyléther. Les extraits combinés dans l'éther sont séchés sur du sulfate de magnésium anhydre, filtrés et évaporés. Le résidu est tritiqué dans du diéthyléther à 33 % dans de l'éther de pétrole pour donner sous forme d'un solide blanc 1,01 g d'acide 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-2(RS)-hydroxy-valérique, SM : m/e 288 [M+H]⁺.

b) On agite à la température ambiante pendant 2 heures un mélange de 287 mg (1 mmol) d'acide 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-2(RS)-hydroxyvalérique, de 363 mg (3 mmol) de 2,4-diméthylalanine, de 288 mg (1,5 mmol) de chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide et de 150 mg (1,1 mmol) de 1-hydroxybenzotriazole dans 10 ml de dichlorométhane. La solution est diluée avec du diéthyléther, lavée avec de l'acide chlorhydrique 2M et une solution saturée de bicarbonate de sodium, puis séchée sur du sulfate de magnésium anhydre, filtrée et évaporée pour donner sous forme d'un solide blanc 363 mg de 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-2(RS)-hydroxy-2',4'-diméthylvaléranilide,

5 RMN-¹H (250 MHz, CDCl₃) δ : 1,4 (s, 4H), 1,45 (s, 5H), 2,1 (s, 1,5H), 2,15 (s, 1,5H), 2,3 (s, 3H), 2,2-2,6 (m, 1H), 2,7-3 (m, 1H), 4,2-4,6 (m, 2H), 5,3 (d, 0,5H), 5,6 (d, 0,5H), 5,9 (d, 0,5H), 6,2 (d, 0,5H), 7,0 (m, 2H), 7,6 (d, 0,5H), 7,7 (d, 0,5H), 8,6 (s, 1H).

10 c) On agite sous atmosphère d'azote pendant 1 heure un mélange de 360 mg (0,92 mmol) de 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-2(RS)-hydroxy-2',4'-diméthyl-15 valéranilide et de 424 mg (1 mmol) de 1,1,1-triacétoxy-1,1-dihydro-1,2-benziodoxol-3(1H)-one dans 10 ml de dichlorométhane. La solution est extraite avec une solution de 2,5 g de thiosulfate de sodium dans 10 ml d'une solution saturée de bicarbonate de sodium, puis séchée sur du sulfate de magnésium anhydre, filtrée et évaporée 20 jusqu'à siccité. Le résidu est chromatographié sur gel de silice, l'éluant étant constitué d'acétate d'éthyle à 25 % dans de l'éther de pétrole. Le solide obtenu est trituré dans de l'éther de pétrole pour donner sous forme d'un solide blanc 222 mg de 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-25 5,5,5-trifluoro-2',4'-diméthyl-2-oxo-valéranilide, RMN-¹H (250 MHz, CDCl₃) δ : 1,4 (s, 9H), 2,25 (s, 3H), 2,3 (s, 3H), 2,8-3,1 (m, 2H), 5,2-5,3 (m, 1H), 5,4-5,5 (d, 1H), 7,0-7,1 (m, 2H), 7,7-7,8 (d, 1H), 8,4-8,5 (br.s, 1H).

25 On prépare comme suit la N-[N-[N-[N-[3-(tert-butoxycarbonyl)propionyl]-O-tert-butyl-L-α-aspartyl]-O-tert-butyl-L-α-glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucine utilisée dans le deuxième paragraphe de la partie 1) de cet exemple :

30 a) On agite à la température ambiante jusqu'au lende-main une solution de 25 g (63,6 mmol) du sel avec l'acide p-toluenesulfonique de l'ester benzylique de la L-leucine, de 14,69 g (63,6 mmol) de N-(tert-butoxycarbonyl)-3-méthyl-L-valine, de 9,73 g (63,6 mmol) de 1-hydroxybenzotriazole, de 7,32 g (63,3 mmol) de N-éthylmorpholine et 35 de 12,21 g (63,6 mmol) de chlorhydrate de 1-(3-diméthyl-

5 aminopropyl)-3-éthylcarbodiimide dans 500 ml de dichlorométhane. La solution est lavée avec de l'eau, une solution d'hydrogénocarbonate de sodium, de l'acide chlorhydrique 2M et une solution saturée de chlorure de sodium, et séchée sur du sulfate de magnésium anhydre. Une évaporation donne, sous forme d'une huile qui va être utilisée dans l'étape suivante sans autre purification 21,65 g de l'ester benzylique de la N-[(N-tert-butoxycarbonyl)-3-méthyl-L-valyl]-L-leucine, SM : m/e 435 [M+H].

10 b) On agite à la température ambiante pendant 30 minutes une solution de 9,74 g (22,4 mmol) de l'ester benzylique de la N-[(N-tert-butoxycarbonyl)-3-méthyl-L-valyl]-L-leucine dans 25 ml d'acide trifluoracétique et 15 50 ml de dichlorométhane. Le solvant est chassé par évaporation, et on ajoute 50 ml de toluène. Une évaporation donne l'ester benzylique de la N-(3-méthyl-L-valyl)-L-leucine, sous forme d'une huile qui est utilisée dans l'étape suivante sans autre purification.

20 c) On agite à la température ambiante jusqu'au lendemain une solution de l'huile ci-dessus, de 9 g (22,4 mmol) de N-(9-fluorénylméthoxycarbonyl)-2-méthyl-L-phénylalanine, de 3,43 g (22,4 mmol) de 1-hydroxybenzotriazole, de 3,87 g (33,66 mmol) de N-éthylmorpholine et de 4,31 g (22,4 mmol) de chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide dans 100 ml de dichlorométhane. La solution est lavée avec de l'eau, une solution d'hydrogénocarbonate de sodium, de l'acide chlorhydrique 2M et une solution saturée de chlorure de sodium, et séchée sur du sulfate de magnésium anhydre. Une évaporation et une chromatographie sur gel de silice, l'éluant étant constitué d'acétate d'éthyle à 30 % dans de l'éther de pétrole ayant un point d'ébullition de 40 à 60°C, donnent sous forme d'une huile 12,32 g de l'ester benzylique de la N-[N-(9-fluorényl)méthoxycarbonyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucine, SM :

m/e 718 [M+H].

5 d) On agite pendant 30 minutes à la température ambiante une solution de 10 g (13,95 mmol) de l'ester benzylique de la N-[N-[N-(9-fluorényl)méthoxycarbonyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucine dans 30 ml de pipéridine et 120 ml de dichlorométhane. On chasse le solvant par évaporation, et le résidu est chromatographié sur gel de silice, l'éluant étant d'abord constitué d'acétate d'éthyle à 20 % dans de l'hexane, 10 puis de méthanol à 10 % dans le dichlorométhane. Une évaporation donne sous forme d'une huile qui va être utilisée dans l'étape suivante sans autre purification 6,9 g de l'ester benzylique de la N-[N-[2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucine.

15 e) On agite à la température ambiante jusqu'au lendemain une solution de 6,9 g de l'huile ci-dessus, de 2,13 g (13,95 mmol) de 1-hydroxybenzotriazole, de 2,68 g (13,95 mmol) de chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide et de 5,93 g (13,95 mmol) d'acide N-[(9-fluorényl)méthoxycarbonyl]-O-tert-butyl-L- α -glutamique dans 150 ml de dichlorométhane. La solution est lavée avec de l'eau, une solution d'hydrogénocarbonate de sodium, de l'acide chlorhydrique 2M et une solution saturée de chlorure de sodium, et séchée sur du sulfate de magnésium anhydre. Une évaporation et une chromatographie du résidu sur gel de silice, l'éluant étant constitué d'acétate d'éthyle à 30 % dans de l'éther de pétrole ayant un point d'ébullition de 40 à 60°C, donnent sous forme d'une huile épaisse 10,89 g de l'ester benzylique de la N-[N-[N-[N-[(9-fluorényl)méthoxycarbonyl]-O-tert-butyl-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucine, SM : m/e 903 [M+H].

30 35 f) On agite pendant 30 minutes à la température ambiante une solution de 10,89 g (12,07 mmol) de l'ester benzylique de la N-[N-[N-[N-[(9-fluorényl)méthoxy-

carbonyl]-O-tert-butyl-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucine dans 30 ml de pipéridine et 120 ml de dichlorométhane. Le solvant est chassé par évaporation, et le résidu est chromatographié sur gel de silice, l'éluant étant constitué d'abord d'acétate d'éthyle à 20 % dans l'hexane puis de méthanol à 10 % dans le dichlorométhane. Une évaporation donne l'ester benzylique de la N-[N-[N-[O-tert-butyl-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucine, sous forme d'une huile qui est utilisée dans l'étape suivante sans autre purification.

g) On agite à la température ambiante jusqu'au lendemain une solution de l'huile ci-dessus, de 4,96 g (12,07 mmol) d'acide N-[(9-fluorényl)-méthoxycarbonyl]-O-tert-butyl-L- α -aspartique, de 1,85 g (12,07 mmol) de 1-hydroxybenzotriazole et de 2,32 g (12,07 mmol) de chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide dans 100 ml de dichlorométhane. La solution est lavée avec de l'eau, une solution d'hydrogénocarbonate de sodium, de l'acide chlorhydrique 2M et une solution saturée de chlorure de sodium, et séchée sur du sulfate de magnésium anhydre. Une évaporation et une chromatographie du résidu sur gel de silice, l'éluant étant l'acétate d'éthyle, donnent sous forme d'un solide blanc 10,088 g de l'ester benzylique de la N-[N-[N-[N-[(9-fluorényl)méthoxycarbonyl]-O-tert-butyl-L- α -aspartyl]-O-tert-butyl-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucine, SM : m/e 1074 [M+H].

h) On agite pendant 30 minutes à la température ambiante une solution de 10,088 g de l'ester benzylique de la N-[N-[N-[N-[(9-fluorényl)méthoxycarbonyl]-O-tert-butyl-L- α -aspartyl]-O-tert-butyl-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucine dans 30 ml de pipéridine et 120 ml de dichlorométhane. Le solvant est chassé par évaporation, et le résidu est

chromatographié sur gel de silice, l'éluant étant constitué d'abord d'acétate d'éthyle à 20 % dans l'hexane, puis de méthanol à 10 % dans le dichlorométhane. Une évaporation donne l'ester benzylique de la N-[N-[N-[N-[O-
5 tert-butyl-L- α -aspartyl]-O-tert-butyl-L- α -glutamyl]-2-
méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucine, sous forme d'une huile qui est utilisée dans l'étape suivante sans autre purification.

1) On agite à la température ambiante jusqu'au lendemain une solution de 8 g de l'huile ci-dessus, de 1,64 g (9,4 mmol) d'hydrogénosuccinate de tert-butyle, de 1,44 g (9,4 mmol) de 1-hydroxybenzotriazole et de 1,805 g (9,4 mmol) de chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide dans le dichlorométhane. La solution est lavée avec de l'eau, une solution d'hydrogénocarbonate de sodium, de l'acide chlorhydrique 2M et une solution saturée de chlorure de sodium, et séchée sur du sulfate de magnésium anhydre. Une évaporation est une trituration du résidu dans l'acétone donnent sous forme d'un solide blanc 6,87 g de l'ester benzylique de la N-[N-[N-[N-[3-(tert-butoxycarbonyl)propionyl]-O-tert-butyl-L- α -aspartyl]-O-tert-butyl-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucine, SM : m/e 1008,6 [M+H]⁺, m/e 1030,3 [M+Na]⁺.

25 j) On hydrogène pendant une heure sur 600 mg de palladium à 10 % sur charbon une solution de 6,8 g (6,75 mmol) de l'ester benzylique de la N-[N-[N-[N-[3-(tert-butoxycarbonyl)propionyl]-O-tert-butyl-L- α -aspartyl]-O-tert-butyl-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucine dans 200 ml de diméthylformamide. Le catalyseur est isolé par filtration, et le filtrat est évaporé pour donner 15 g d'un produit brut, qui est chromatographié sur gel de silice, l'éluant étant constitué de méthanol à 10-15 % dans le dichlorométhane, pour donner sous forme d'un solide blanc ayant un point

de fusion de 235 à 236°C 6 g de N-[N-[N-[3-(tert-butoxycarbonyl)propionyl]-O-tert-butyl-L- α -aspartyl]-O-tert-butyl-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucine, SM : m/e 918,4 [M+H]⁺, m/e 940,3 [M+Na]⁺.

5 Exemple 2

i) D'une manière analogue à celle qui est décrite dans l'Exemple 1 i), mais en utilisant le 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-4'-méthoxy-2'-méthyl-2-oxovaléranilide au lieu du 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-2',4'-diméthyl-2-oxovaléranilide, on obtient le 3(RS)-[[N-[N-[N-[N-[3-(tert-butoxycarbonyl)propionyl]-O-tert-butyl-L- α -aspartyl]-O-tert-butyl-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino-5,5,5-trifluoro-4'-méthoxy-2'-méthyl-2-oxovaléranilide, SM : m/e 1204,8 [M+H]⁺.

10 ii) D'une manière analogue à celle qui est décrite dans l'Exemple 1 ii), on obtient à partir du 3(RS)-[[N-[N-[N-[3-(tert-butoxycarbonyl)propionyl]-O-tert-butyl-L- α -aspartyl]-O-tert-butyl-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino-5,5,5-trifluoro-4'-méthoxy-2'-méthyl-2-oxovaléranilide le 3(RS)-[[N-[N-[N-[N-[3-carboxypropionyl]-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino-5,5,5-trifluoro-4'-méthoxy-2'-méthyl-2-oxovaléranilide, SM : m/e 1036,4 [M+H]⁺.

15 Le 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-4'-méthoxy-2'-méthyl-2-oxovaléranilide utilisé comme matière de départ est préparé comme suit :

20 a) D'une manière analogue à celle qui est décrite dans l'Exemple 1 b), on obtient à partir de l'acide 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-2(RS)-hydroxy-valérique et de 4-méthoxy-2-méthylaniline le 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-2(RS)-hydroxy-4'-méthoxy-2'-méthylvaléranilide, RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ :

1,4 (s, 4,5H), 1,45 (s, 4,5H), 2,2 (s, 1,5H), 2,23 (s, 1,5H), 2,3-2,55 (m, 1H), 2,8-3,0 (m, 1H), 3,8 (s, 3H), 4,2-4,45 (m, 2H), 5,2 (d, 0,5H), 5,4 (d, 0,5H), 5,9 (d, 0,5H), 6,2 (d, 0,5H), 6,75 (m, 2H), 7,55-7,7 (m, 1H), 8,48 (s, 0,5H), 8,52 (s, 0,5H).

5 b) D'une manière analogue à celle qui est décrite dans l'Exemple 1 c), on obtient à partir du 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-2(RS)-hydroxy-4'-méthoxy-2'-méthylvaléranilide le 3(RS)-(tert-butoxy-formamido)-5,5,5-trifluoro-4'-méthoxy-2'-méthyl-2-oxovaléranilide, RMN-¹H (400 MHz, DMSO) δ : 1,35 (s, 9H), 2,1 (s, 3H), 2,5-2,7 (m, 1,5H), 2,75-2,9 (l, 1H), 3,7 (s, 3H), 5,0 (m, 1H), 6,7-6,85 (m, 2H), 7,1 (d, 1H), 7,7 (d, 1H), 10,0 (s, 1H).

15 Exemple 3

i) D'une manière analogue à celle qui est décrite dans l'Exemple 1 i), mais en utilisant le 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-N-méthyl-2-oxovaléramide au lieu du 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-2'-4'-diméthyl-2-oxovaléranilide, on obtient le 3(RS)-[[N-[N-[N-[N-[3-(tert-butoxycarbonyl)propionyl]-O-tert-butyl-L-α-aspartyl]-O-tert-butyl-L-α-glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-5,5,5-trifluoro-N-méthyl-2-oxovaléramide, SM : m/e 1098,7 [M+H].

ii) D'une manière analogue à celle qui est décrite dans l'Exemple 1 ii), on obtient à partir du 3(RS)-[[N-[N-[N-[N-[3-(tert-butoxycarbonyl)propionyl]-O-tert-butyl-L-α-aspartyl]-O-tert-butyl-L-α-glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino-5,5,5-trifluoro-N-méthyl-2-oxovaléramide le 3(RS)-[[N-[N-[N-[N-(3-carboxypropionyl)-L-α-aspartyl]-L-α-glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-5,5,5-trifluoro-N-méthyl-2-oxovaléramide, SM : m/e 930,4 [M+H].

Le 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-N-méthyl-2-oxovaléramide utilisé comme matière de départ est préparé comme suit :

5 a) D'une manière analogue à celle qui est décrite dans l'Exemple 1 b), on obtient à partir de l'acide 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-2(RS)-hydroxy-valérique et de méthylamine le 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-2(RS)-hydroxy-N-méthyl-valéramide, RMN-¹H (400 MHz, DMSO) δ : 1,32 (s, 4,5H), 1,36 (s, 4,5H), 1,95-2,1 (m, 0,5H), 2,2-2,5 (m, 1,5H), 10 2,6 (t, 3H), 3,9 (m, 1H), 4,05-4,2 (m, 1H), 5,8 (d, 0,5H), 5,95 (d, 0,5H), 6,37 (d, 0,5H), 6,85 (d, 0,5H), 7,75-7,85 (m, 1H).

15 b) D'une manière analogue à celle qui est décrite dans l'Exemple 1 c), on obtient à partir de 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-2(RS)-hydroxy-N-méthyl-valéramide le 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-N-méthyl-2-oxovaléramide, RMN-¹H (400 MHz, DMSO) δ : 1,38 (s, 9H), 2,65 (d, 3H), 2,4-2,9 (2, 2H), 4,9-5,0 20 (m, 1H), 7,55 (d, 1H), 8,6-8,75 (m, 1H).

Exemple 4

i) D'une manière analogue à celle qui est décrite dans l'Exemple 1 i), mais en utilisant le 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-2-oxo-N-propylvaléramide au lieu du 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-2'-4'-diméthyl-2-oxovaléranilide, on obtient le 3(RS)-[[N-[N-[N-[N-[3-(tert-butoxycarbonyl)propionyl]-O-tert-butyl-L-α-aspartyl]-O-tert-butyl-L-α-glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino-30 5,5,5-trifluoro-2-oxo-N-propylvaléramide, RMN-¹H (400 MHz, DMSO) δ : 0,8-0,9 (m, 18H), 1,38 (s, 27H), 1,35-1,9 (m, 7H), 2,1 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,3-2,45 (m, 4H), 2,5-2,65 (m, 3H), 2,7-3,1 (m, 5H), 4,2 (m, 1H), 4,25 (d, 1H), 4,3-4,4 (q, 1H), 4,5-4,6 (q, 1H), 4,65-4,75 (q, 1H), 5,0-35 5,1 (m, 0,5H), 5,15-5,52 (m, 0,5H), 7-7,15 (m, 4H), 7,7-

7,85 (m, 2H), 8,0 (t, 1H), 8,1 (m, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,6 (d, 0,5H), 8,7 (m, 1H), 8,8 (d, 0,5H).

ii) D'une manière analogue à celle qui est décrite dans l'Exemple 1 ii), on obtient à partir du 3(RS)-[[N-[N-[N-[N-[3-(tert-butoxycarbonyl)propionyl]-O-tert-butyl-L- α -aspartyl]-O-tert-butyl-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino-5,5,5-trifluoro-2-oxo-B-propylvaléramide le 3(RS)-[[N-[N-[N-[N-(3-carboxypropionyl)-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino-5,5,5-trifluoro-2-oxo-N-propylvaléramide, SM : m/e 958,4 [M+H].

Le 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-2-oxo-N-propylvaléramide utilisé comme matière de départ est préparé comme suit :

a) D'une manière analogue à celle qui est décrite dans l'Exemple 1 b), on obtient à partir de l'acide 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-2(RS)-hydroxyvalérique et de n-propylamine le 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-2(RS)-hydroxy-N-propylvaléramide, SM : m/e 329,1 [M+H].

b) D'une manière analogue à celle qui est décrite dans l'Exemple 1 c), on obtient à partir du 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-2(RS)-hydroxy-N-propylvaléramide le 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-2-oxo-N-propylvaléramide, RMN-¹H (250 MHz, CDCl₃) δ : 0,8-0,90 (t, 3H), 1,4 (s, 9H), 1,45-1,6 (m, 2H), 2,7-3,0 (m, 2H), 3,15-3,3 (q, 2H), 5,1 (m, 1H), 5,35 (d, 1H), 6,8 (m, 1H).

30 Exemple 5

i) D'une manière analogue à celle qui est décrite dans l'Exemple 1 i), mais en utilisant le 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-N-butyl-5,5,5-trifluoro-2-oxovaléramide au lieu du 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-2'-4'-diméthyl-2-oxovaléranilide, on obtient le 3(RS)-

5 [[N-[N-[N-[3-(tert-butoxycarbonyl)propionyl]-O-tert-butyl-L- α -aspartyl]-O-tert-butyl-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-N-butyl-5,5-trifluoro-2-oxovaléramide, RMN-¹H (400 MHz, DMSO) δ : 0,8-0,9 (m, 18H), 1,18-1,28 (2, 2H), 1,38 (s, 27H), 1,35-1,8 (m, 7H), 2,1 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,3-2,45 (m, 4H), 2,45-2,6 (m, 3H), 2,7-3,1 (m, 5H), 4,2 (m, 1H), 4,25 (d, 1H), 4,3-4,4 (q, 1H), 4,5-4,6 (q, 1H), 4,65-4,75 (q, 1H), 5,0-5,1 (m, 0,25H), 5,1-5,2 (m, 0,75H), 7,0-7,15 (m, 4H), 7,7 (d, 1H), 7,8 (d, 1H), 8,0 (d, 1H), 8,1 (d, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,7 (t, 1H).

10 ii) D'une manière analogue à celle qui est décrite dans l'Exemple 1 ii), on obtient à partir du 3(RS)-[[N-[N-[N-[3-(tert-butoxycarbonyl)propionyl]-O-tert-butyl-L- α -aspartyl]-O-tert-butyl-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-N-butyl-5,5-trifluoro-2-oxovaléramide le 3(RS)-[[N-[N-[N-[N-(3-carboxypropionyl)-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-N-butyl-5,5-trifluoro-2-oxovaléramide, SM : m/e 972,3 [M+H].

15 On prépare comme suit le 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-N-butyl-5,5-trifluoro-2-oxovaléramide utilisé comme matière de départ :

20 a) D'une manière analogue à celle qui est décrite dans l'Exemple 1 b), on obtient à partir de l'acide 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-2(RS)-hydroxyvalérique et de la n-butylamine le 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-N-butyl-5,5,5-trifluoro-2(RS)-hydroxyvaléramide, RMN-¹H (250 MHz, CDCl₃) δ : 0,9-1,0 (t, 3H), 1,3-1,6 (m, 13H), 2,1-2,5 (m, 1H), 2,6-2,9 (m, 1H), 3,1-3,4 (m, 2H), 4,0-4,2 (m, 2H), 5,2 (d, 0,5H), 5,4-5,5 (m, 1H), 5,6 (d, 0,5H), 7,8-7,9 (m, 1H).

25 b) D'une manière analogue à celle qui est décrite

5 dans l'Exemple 1 c), on obtient à partir du 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-N-butyl-5,5,5-trifluoro-2(RS)-hydroxyvaléramide le 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-N-butyl-5,5,5-trifluoro-2-oxovaléramide, RMN-¹H (250 MHz, CDCl₃) δ : 0,9-1,0 (t, 3H), 1,3-1,6 (m, 13H), 2,7-3,1 (m, 2H), 3,3-3,4 (q, 2H), 5,1-5,2 (m, 1H), 5,3-5,4 (d, 1H), 6,8-6,9 (m, 1H).

Exemple 6

10 i) D'une manière analogue à celle qui est décrite dans l'Exemple 1 i), mais en utilisant le 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-N-hexyl-2-oxovaléramide au lieu du 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-2'-4'-diméthyl-2-oxovaléranilide, on obtient le 3(RS)-[[N-[N-[N-[N-[3-(tert-butoxycarbonyl)propionyl]-O-tert-butyl-L-α-aspartyl]-O-tert-butyl-L-α-glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-5,5,5-trifluoro-N-hexyl-2-oxovaléramide, SM : m/e 1168,7 [M+H].

15 ii) D'une manière analogue à celle qui est décrite dans l'Exemple 1 ii), on obtient à partir du 3(RS)-[[N-[N-[N-[N-[3-(tert-butoxycarbonyl)propionyl]-O-tert-butyl-L-α-aspartyl]-O-tert-butyl-L-α-glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-5,5,5-trifluoro-N-hexyl-2-oxovaléramide le 3(RS)-[[N-[N-[N-[N-[3-carboxypropionyl]-L-α-aspartyl]-L-α-glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-5,5,5-trifluoro-N-hexyl-2-oxovaléramide, SM : m/e 1000,3 [M+H].

20 On prépare comme suit le 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-N-hexyl-2-oxovaléramide utilisé comme matière de départ :

25 a) D'une manière analogue à celle qui est décrite dans l'Exemple 1 b), on obtient à partir de l'acide 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-2(RS)-hydroxyvalérique et de la n-hexylamine le 3(RS)-(tert-

5 butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-N-hexyl-2(RS)-hydroxy-
valéramide, RMN-¹H (250 MHz, CDCl₃) δ : 0,8-0,9 (t, 3H),
1,2-1,6 (m, 17H), 2,1-2,8 (m, 2H), 3,15-3,4 (m, 2H),
4,05-4,3 (m, 2H), 5,2 (d, 0,5H), 5,4-5,5 (m, 1H), 5,65
(d, 0,5H), 6,8-7,0 (m, 1H).

10 b) D'une manière analogue à celle qui est décrite dans l'Exemple 1 c), on obtient à partir du 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-N-hexyl-2(RS)-hydroxyvaléramide le 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-N-hexyl-2-oxovaléramide, RMN-¹H (250 MHz, CDCl₃), δ : 0,8-0,9 (t, 3H), 1,2-1,7 (m, 17H), 2,8-3,1 (m, 2H), 3,3 (q, 2H), 5,15 (m, 1H), 5,4 (d, 2H), 6,8-6,9 (m, 1H).

Exemple 7

15 i) D'une manière analogue à celle qui est décrite dans l'Exemple 1 i), mais en utilisant le 2-[3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-2-oxovaléramido]-N-méthylcétamide au lieu du 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-2'-4'-diméthyl-2-oxovaléranilide, on obtient le 2-[3(RS)-[[N-[N-[N-[N-[3-(tert-butoxy-carbonyl)propionyl]-O-tert-butyl-L-α-aspartyl]-O-tert-butyl-L-α-glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-5,5,5-trifluoro-2-oxovaléramido]-N-méthylacétamide, SM : m/e 1155,6 [M+H]⁺.

20 ii) D'une manière analogue à celle qui est décrite dans l'Exemple 1 ii), on obtient à partir du 2-[3(RS)-[[N-[N-[N-[N-[3-(tert-butoxycarbonyl)propionyl]-O-tert-butyl-L-α-aspartyl]-O-tert-butyl-L-α-glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-5,5,5-trifluoro-2-oxovaléramido]-N-méthylacétamide le N-2-[3(RS)-[[N-[N-[N-[N-(3-carboxypropionyl)-L-α-aspartyl]-L-α-glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-5,5,5-trifluoro-2-oxovaléryl]N1-méthylglycinamide, SM : m/e 987,5 [M+H]⁺.

30 35 On prépare comme suit le 2-[3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-2-oxovaléramido]-N-méthyl-

acétamide utilisé comme matière de départ :

a) D'une manière analogue à celle qui est décrite dans l'Exemple 1 b), on obtient à partir de l'acide 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-2(RS)-5 hydroxyvalérique et du méthylacétamide de la glycine le 2-[3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-2(RS)-hydroxyvaléramido]-N-méthylacétamide, RMN-¹H (400 MHz, DMSO) δ : 1,3-1,4 (d, 9H), 2,25-2,6 (m, 2H), 2,6 (dd, 3H), 3,5-3,8 (m, 2H), 3,9-4,0 (m, 1H), 4,1-4,2 (m, 1H), 10 5,9 (d, 0,5H), 6,4 (d, 0,5H), 6,5 (d, 0,5H), 6,9 (d, 0,5H), 7,65-7,75 (m, 1H), 8,0-8,1 (m, 1H).

b) D'une manière analogue à celle qui est décrite dans l'Exemple 1 c), on obtient à partir du 2-[3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-2(RS)-hydroxyvaléramido]-N-méthylacétamide le 2-[3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-2-oxovaléramido]-N-méthylacétamide, RMN-¹H (400 MHz, DMSO) δ : 1,3-1,45 (s, 9H), 2,6 (d, 3H), 2,4-2,9 (m, 2H), 3,6-3,8 (m, 2H), 5,0-5,1 (m, 1H), 7,5 (d, 1H), 7,8 (m, 1H), 8,8-8,9 (t, 1H).

20 Exemple 8

i) D'une manière analogue à celle qui est décrite dans l'Exemple 1 i), mais en utilisant du 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-N-[2-(méthylthio)éthyl]-2-oxovaléramide au lieu du 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-2'-4'-diméthyl-2-oxovalanilide, on obtient le 3(RS)-[[N-[N-[N-[3-(tert-butoxycarbonyl)-propionyl]-O-tert-butyl-L-α-aspartyl]-O-tert-butyl-L-α-glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-5,5,5-trifluoro-N-[2-méthylthio)éthyl]-2-oxovaléramide, SM : m/e 1158,7 [M+H].

ii) D'une manière analogue à celle qui est décrite dans l'Exemple 1 ii), on obtient à partir du 3(RS)-[[N-[N-[N-[3-(tert-butoxycarbonyl)propionyl]-O-tert-butyl-L-α-aspartyl]-O-tert-butyl-L-α-glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-5,5,5-

5 trifluoro-N-[2-(méthylthio)éthyl]-2-oxovaléramide le
 3(RS)-[[N-[N-[N-[N-(3-carboxypropionyl)-L- α -aspartyl]-
 L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-
 L-leucyl]amino]-5,5,5-trifluoro-2-oxovaléramide, SM : m/e
 990,3 [M+H].

On prépare comme suit le 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-
 5,5,5-trifluoro-N-[2-(méthylthio)éthyl]-2-oxovaléramide
 utilisé comme matière de départ :

10 a) D'une manière analogue à celle qui est décrite
 dans l'Exemple 1 b), on obtient à partir de l'acide 3(RS)-
 (tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-2(RS)-hydroxy-
 valérique et 2-(méthylthio)éthylamine le 3(RS)-(tert-
 butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-2(RS)-hydroxy-N-[2-
 (méthylthio)valéramide, RMN-¹H (250 MHz, CDCl₃) δ : 1,4
 15 (d, 9H), 2,1 (s, 3H), 2,1-2,8 (m, 4H), 3,4-3,6 (m, 2H),
 4,1-4,4 (m, 2H), 5,3 (d, 0,5H), 5,4-5,7 (m, 1,5H), 7,2-
 7,4 (m, 1H).

20 b) D'une manière analogue à celle qui est décrite
 dans l'Exemple 1 c), on obtient à partir du 3(RS)-(tert-
 butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-2(RS)-hydroxy-N-[2-
 (méthylthio)éthyl]-valéramide le 3(RS)-(tert-butoxy-
 formamido)-5,5,5-trifluoro-N-[2-(méthylthio)éthyl]-2-
 oxovaléramide, RMN-¹H (250 MHz, CDCl₃) δ : 1,4 (s, 3H),
 2,1 (s, 3H), 2,6 (t, 2H), 2,7-3,0 (m, 2H), 3,5 (q, 2H),
 25 5,1 (q, 1H), 5,4 (d, 1H), 7,2 (m, 1H).

Exemple 9

30 i) D'une manière analogue à celle qui est décrite
 dans l'Exemple 1 i), mais en utilisant du 3(RS)-(tert-
 butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-N-isopropyl-2-oxo-
 valéramide au lieu du 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-
 trifluoro-2'-4'-diméthyl-2-oxovaléranilide, on obtient le
 3(RS)-[[N-[N-[N-[N-[3-(tert-butoxycarbonyl)propionyl]-
 O-tert-butyl-L- α -aspartyl]-O-tert-butyl-L- α -glutamyl]-2-
 méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-
 35 N-isopropyl-5,5,5-trifluoro-2-oxovaléramide, RMN-¹H (400

MHz, DMSO) δ : 0,75-0,95 (m, 15H), 1,0-1,1 (m, 6H), 1,5-1,9 (m, 4H), 2,05-2,15 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,3-2,4 (m, 6H), 2,5-3,0 (m, 4H), 3,8-3,9 (m, 1H), 4,15-4,4 (m, 3H), 4,5-4,6 (q, 1H), 4,6-4,7 (q, 1H), 5,0 (m, 0,5H), 5,2 (m, 0,5H), 6,95-7,1 (m, 4H), 7,7-7,85 (m, 2H), 7,9-8,0 (t, 1H), 8,1 (m, 1H), 8,2 (d, 1H), 8,5-8,6 (t, 1,5H), 8,65 (d, 0,5H).

ii) D'une manière analogue à celle qui est décrite dans l'Exemple 1 ii), on obtient à partir du 3(RS)-[(N-[N-[N-[N-[3-(tert-butoxycarbonyl)propionyl]-O-tert-butyl-L- α -aspartyl]-O-tert-butyl-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]N-isopropyl-5,5,5-trifluoro-2-oxovaléramide le 3(RS)-[(N-[N-[N-[N-(3-carboxypropionyl)-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-5,5,5-trifluoro-N-isopropyl-2-oxovaléramide, SM : m/e 958,4 [M+H].

On prépare comme suit le 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-N-isopropyl-2-oxovaléramide utilisé comme matière de départ :

a) D'une manière analogue à celle qui est décrite dans l'Exemple 1 b), on obtient à partir de l'acide 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-2(RS)-hydroxyvalérique et l'isopropylamine le 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-2(RS)-hydroxy-N-isopropylvaléramide, SM : m/e 329,1 [M+H].

b) D'une manière analogue à celle qui est décrite dans l'Exemple 1 c), on obtient à partir du 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-2(RS)-hydroxy-N-isopropylvaléramide le 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-N-isopropyl-2-oxovaléramide, RMN-¹H (250 MHz, CDCl₃) δ : 1,1 (d, 6H), 1,4 (s, 9H), 2,7-3,0 (m, 2H), 4,0 (m, 1H), 5,1 (q, 1H), 5,3-5,4 (d, 1H), 6,6 (d, 1H).

Exemple 10

35 i) D'une manière analogue à celle qui est décrite

5 dans l'Exemple 1 i), mais en utilisant le 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-N-[(diisopropyl)méthyl]-2-oxovaléramide au lieu du 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-2'-4'-diméthyl-2-oxovaléranilide, on obtient le 3(RS)-[[N-[N-[N-[N-[3-(tert-butoxycarbonyl)propionyl]-O-tert-butyl-L- α -aspartyl]-O-tert-butyl-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-5,5,5-trifluoro-N-[(diisopropyl)méthyl]-2-oxovaléramide, SM : m/e 1182,9 [M+H].

10 10) D'une manière analogue à celle qui est décrite dans l'Exemple 1 ii), on obtient à partir du 3(RS)-[[N-[N-[N-[N-[3-(tert-butoxycarbonyl)propionyl]-O-tert-butyl-L- α -aspartyl]-O-tert-butyl-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-5,5,5-trifluoro-N-[(diisopropyl)méthyl]-2-oxovaléramide le 3(RS)-[[N-[N-[N-[N-[3-carboxypropionyl]-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-5,5,5-trifluoro-N-(1-isopropyl-2-méthyl-propyl)-2-oxovaléramide, SM : m/e 1014,5 [M+H].

15 20) On prépare comme suit le 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-N-[(diisopropyl)méthyl]-2-oxovaléramide utilisé comme matière de départ :

20) a) D'une manière analogue à celle qui est décrite dans l'Exemple 1 b), on obtient à partir de l'acide 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-2(RS)-hydroxy-valérique et de la 2,4-diméthyl-3-pentylamine le 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-2(RS)-hydroxy-N-(diisopropyl)méthyl]valéramide, RMN-¹H (400 MHz, DMSO) δ : 0,7-0,8 (dd, 12H), 1,3-1,4 (d, 9H), 1,7-1,8 (m, 2H), 2,05-2,5 (m, 2H), 3,3-3,4 (m, 1H), 3,9-4,0 (m, 1H), 4,1-4,2 (m, 1H), 5,8 (d, 0,5H), 6,0 (d, 0,5H), 6,3 (d, 0,5H), 6,8 (d, 0,5H), 7,1-7,2 (t, 1H).

30) b) D'une manière analogue à celle qui est décrite dans l'Exemple 1 c), on obtient à partir du 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-2(RS)-hydroxy-N-(diiso-

5 propyl)méthyl-valéramide le 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-N-[(diisopropyl)méthyl]-2-oxovaléramide, RMN-¹H (400 MHz, DMSO) δ : 0,7-0,85 (m, 12H), 1,3 (s, 9H), 1,8-1,9 (m, 2H), 2,5-2,8 (m, 2H), 3,3-3,4 (m, 1H), 4,9 (m, 1H), 7,5-7,6 (d, 1H), 8,1-8,2 (d, 1H).

Exemple 11

10 i) D'une manière analogue à celle qui est décrite dans l'Exemple 1 i), mais en utilisant le 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-2-oxo-N-[(diphényl)-méthyl]valéramide au lieu du 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-2'-4'-diméthyl-2-oxovaléranilide, on obtient le 3(RS)-[[N-[N-[N-[N-[3-(tert-butoxycarbonyl)-propionyl]-O-tert-butyl-L-α-aspartyl]-O-tert-butyl-L-α-glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-5,5,5-trifluoro-2-oxo-N-(diphényleméthyl)-valéramide, SM : m/e 1251,0 [M+H].

20 ii) D'une manière analogue à celle qui est décrite dans l'Exemple 1 ii), on obtient à partir du 3(RS)-[[N-[N-[N-[N-[3-(tert-butoxycarbonyl)propionyl]-O-tert-butyl-L-α-aspartyl]-O-tert-butyl-L-α-glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-5,5,5-trifluoro-2-oxo-N-(diphényleméthyl)valéramide le 3(RS)-[[N-[N-[N-[N-(3-carboxypropionyl)-L-α-aspartyl]-L-α-glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-5,5,5-trifluoro-2-oxo-N-(diphényleméthyl)-valéramide, SM : m/e 1082,4 [M+H].

25 On prépare comme suit le 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-2-oxo-N-[(diphényl)méthyl]valéramide utilisé comme matière de départ :

30 a) D'une manière analogue à celle qui est décrite dans l'Exemple 1 b), on obtient à partir de l'acide 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-2(RS)-hydroxy-valérique et de la diphényleméthylamine le 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-2(RS)-hydroxy-N-((diphényl)méthyl)valéramide, RMN-¹H (250 MHz, CDCl₃) δ :

1,4 (d, 9H), 2,1-2,8 (m, 2H), 4,1-4,4 (m, 2H), 5,1 (d, 0,5H), 5,5 (m, 0,5H), 5,9-6,2 (m, 1H), 7,1-7,4 (m, 10H), 7,5-7,6 (m, 1H).

5 b) D'une manière analogue à celle qui est décrite dans l'Exemple 1 c), on obtient à partir du 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-2(RS)-hydroxy-N-[(diphényl)méthyl]valéramide le 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-2-oxo-N-[(diphényl)méthyl]valéramide, RMN-¹H (250 MHz, CDCl₃) δ : 1,4 (s, 9H), 2,7-3,0 (m, 2H), 5,1 (q, 1H), 5,4 (d, 1H), 6,15 (d, 1H), 7,1-7,4 (m, 10H), 7,4-7,5 (d, 1H).

Exemple 12

15 i) D'une manière analogue à celle qui est décrite dans l'Exemple 1 i), mais en utilisant le 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-N-tert-butyl-5,5,5-trifluoro-2-oxovaléramide au lieu du 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-2'-4'-diméthyl-2-oxovaléranilide, on obtient le 3(RS)-[[N-[N-[N-[N-[3-(tert-butoxycarbonyl)propionyl]-O-tert-butyl-L-α-aspartyl]-O-tert-butyl-L-α-glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-5,5,5-trifluoro-2-oxovaléramide, SM : m/e 1140,6 [M+H].

25 ii) D'une manière analogue à celle qui est décrite dans l'Exemple 1 ii), on obtient à partir du 3(RS)-[[N-[N-[N-[N-[3-(tert-butoxycarbonyl)propionyl]-O-tert-butyl-L-α-aspartyl]-O-tert-butyl-L-α-glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-N-tert-butyl-5,5,5-trifluoro-2-oxovaléramide le N-tert-butyl-3(RS)-[[N-[N-[N-[N-(3-carboxypropionyl)-L-α-aspartyl]-L-α-glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-5,5,5-trifluoro-2-oxovaléramide, SM : m/e 972,4 [M+H].

On prépare comme suit le 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-N-tert-butyl-5,5,5-trifluoro-2-oxovaléramide utilisé comme matière de départ :

35 a) D'une manière analogue à celle qui est décrite

5 dans l'Exemple 1 b), on obtient à partir de l'acide 3(RS)-
 (tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-2(RS)-hydroxy-
 valérique et de tert-butylamine le 3(RS)-(tert-butoxy-
 formamido)-N-tert-butyl-5,5,5-trifluoro-2(RS)-hydroxy-
 10 valéramide, RMN-¹H (250 MHz, CDCl₃) δ : 1,3-1,5 (m, 18H),
 2,1-2,8 (m, 2H), 3,9-4,2 (m, 2H), 5,2 (d, 0,5H), 5,35 (d,
 0,5H), 5,5 (t, 1H), 6,7 (s, 1H).

15 b) D'une manière analogue à celle qui est décrite
 dans l'Exemple 1 c), on obtient à partir du 3(RS)-(tert-
 butoxyformamido)-N-tert-butyl-5,5,5-trifluoro-2(RS)-
 hydroxyvaléramide le 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-N-tert-
 butyl-5,5,5-trifluoro-2-oxovaléramide, RMN-¹H (250 MHz,
 CDCl₃) δ : 1,35 (s, 9H), 1,4 (s, 9H), 2,7-3,0 (m, 2H), 5,1
 (q, 1H), 5,4 (d, 1H), 6,7 (s, 1H).

15 Exemple 13

20 1) D'une manière analogue à celle qui est décrite
 dans l'Exemple 1 i), mais en utilisant le N-benzyl-3(RS)-
 (tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-2-oxo-valéramide
 au lieu du 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-
 2'-4'-diméthyl-2-oxovaléranilide, on obtient le N-benzyl-
 3(RS)-[[N-[N-[N-[N-[3-(tert-butoxycarbonyl)propionyl]-
 25 O-tert-butyl-L-α-aspartyl]-O-tert-butyl-L-α-glutamyl]-2-
 méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-
 5,5,5-trifluoro-2-oxovaléramide, SM : m/e 1174,8 [M+H].

25 ii) D'une manière analogue à celle qui est décrite
 dans l'Exemple 1 ii), on obtient à partir du N-benzyl-
 3(RS)-[[N-[N-[N-[N-[3-(tert-butoxycarbonyl)propionyl]-
 30 O-tert-butyl-L-α-aspartyl]-O-tert-butyl-L-α-glutamyl]-2-
 méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-
 5,5,5-trifluoro-2-oxovaléramide le N-benzyl-3(RS)-[[N-[N-
 [N-[N-(3-carboxypropionyl)-L-α-aspartyl]-L-α-
 35 glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-
 leucyl]amino]-5,5,5-trifluoro-2-oxovaléramide, SM : m/e
 1006,4 [M+H].

35 On prépare comme suit le N-benzyl-3(RS)-(tert-butoxy-

formamido)-5,5,5-trifluoro-2-oxovaléramide utilisé comme matière de départ :

5 a) D'une manière analogue à celle qui est décrite dans l'Exemple 1 b), on obtient à partir de l'acide 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-2(RS)-hydroxy-
10 valérique et de benzylamine le N-benzyl-3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-2(RS)-hydroxyvaléramide, RMN-¹H (250 MHz, DMSO) δ : 1,4 (s, 9H), 2,3-2,7 (m, 2H), 4,0-4,1 (m, 1H), 4,2-4,5 (m, 3H), 6,0 (d, 0,5H), 6,1 (d, 0,5H), 6,5 (d, 0,5H), 7,0 (d, 0,5H), 7,3-7,4 (m, 5H), 8,4-8,5 (m, 1H).

15 b) D'une manière analogue à celle qui est décrite dans l'Exemple 1 c), on obtient à partir du N-benzyl-3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-2(RS)-hydroxy-
20 valéramide le N-benzyl-3(RS)-(tert-butoxy-formamido)-5,5,5-trifluoro-2-oxovaléramide, RMN-¹H (250 MHz, CDCl₃) δ : 1,4 (s, 9H), 2,7-3,0 (m, 2H), 4,5 (d, 2H), 5,2 (q, 1H), 5,4 (d, 1H), 7,05-7,15 (m, 1H), 7,2-7,4 (m, 5H).

Exemple 14

25 i) D'une manière analogue à celle qui est décrite dans l'Exemple 1 i), mais en utilisant le 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-N-(1(S)-cyclohexyléthyl)-5,5,5-trifluoro-2-oxovaléramide au lieu du 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-2'-4'-diméthyl-2-oxovaléranilide, on obtient le 3(RS)-[[N-[N-[N-[N-[3-(tert-butoxycarbonyl)propionyl]-O-tert-butyl-L-α-aspartyl]-O-tert-butyl-L-α-glutamyl]-2-méthyl-L-phényl-alanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-N-(1(S)-cyclohexyléthyl)-5,5,5-trifluoro-2-oxovaléramide, RMN-¹H (400 MHz, DMSO) δ : 0,75-0,95 (m, 15H), 1,0-1,1 (t, 3H), 1,1-1,2 (m, 4H), 1,4 (s, 27H), 1,5-1,9 (m, 8H), 2,0-2,2 (m, 2H), 2,2 (d, 3H), 2,30-2,45 (m, 5H), 2,5-3,0 (m, 5H), 3,5-3,6 (m, 1H), 4,15-4,3 (m, 2H), 4,3-4,4 (m, 1H), 4,50 (m, 1H), 4,6-4,7 (q, 1H), 5,0 (m, 0,5H), 5,2-5,3 (m, 0,5H), 7,0-7,15 (m, 4H), 7,7-7,75 (dd, 1H), 7,75-7,80 (d,

1H), 7,9-8,0 (t, 1H), 8,05-8,1 (dd, 1H), 8,2 (d, 1H), 8,4-8,5 (t, 1,5H), 8,7-8,8 (d, 0,5H).

ii) D'une manière analogue à celle qui est décrite dans l'Exemple 1 ii), on obtient à partir du 3(RS)-[{N-[N-[N-[N-[3-(tert-butoxycarbonyl)propionyl]-O-tert-butyl-L- α -aspartyl]-O-tert-butyl-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-N-(1(S)cyclohexyléthyl)-5,5,5-trifluoro-2-oxovaléramide le 3(RS)-[{N-[N-[N-[N-[N-(3-carboxypropionyl)-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-N-(1(S)-cyclohexyléthyl)-5,5,5-trifluoro-2-oxovaléramide, SM : m/e 1026,3 [M+H]⁺.

On prépare comme suit le 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-N-(1(S)-cyclohexyléthyl)-5,5,5-trifluoro-2-oxovaléramide utilisé comme matière de départ :

a) D'une manière analogue à celle qui est décrite dans l'Exemple 1 b), on obtient à partir de l'acide 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-2(RS)-hydroxyvalérique et de la (S)-1-cyclohexyléthylamine le 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-N-(1(S)-cyclohexyléthyl)-5,5,5-trifluoro-2(RS)-hydroxyvaléramide, RMN-¹H (400 MHz, DMSO) δ : 0,8-1,3 (m, 9H), 1,3-1,4 (d, 9H), 1,55-1,7 (m, 5H), 2,0-2,5 (m, 2H), 3,55-3,65 (m, 1H), 3,8-3,9 (m, 1H), 4,05-4,2 (m, 1H), 6,3-6,4 (m, 0,5H), 6,8-6,9 (m, 0,5H), 7,4-7,5 (m, 1H).

b) D'une manière analogue à celle qui est décrite dans l'Exemple 1 c), on obtient à partir du 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-N-(1(S)-cyclohexyléthyl)-5,5,5-trifluoro-2(RS)-hydroxyvaléramide le 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-N-(1(S)-cyclohexyléthyl)-5,5,5-trifluoro-2-oxovaléramide, RMN-¹H (400 MHz, DMSO) δ : 0,75-1,2 (m, 9H), 1,35 (s, 9H), 1,5-1,7 (m, 5H), 2,45-2,85 (m, 2H), 3,55-3,65 (m, 1H), 4,85-4,95 (m, 1H), 7,5-7,6 (d, 1H), 8,4-8,5 (dd, 1H).

35 Exemple 15

i) D'une manière analogue à celle qui est décrite dans l'Exemple 1 i), mais en utilisant le 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-N-(α (S)-méthylbenzyl)-2-oxovaléramide au lieu du 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-2'-4'-diméthyl-2-oxovaléranilide, on obtient le 3(RS)-[[N-[N-[N-[N-[3-(tert-butoxycarbonyl)propionyl]-O-tert-butyl-L- α -aspartyl]-O-tert-butyl-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-5,5,5-trifluoro-N-(α (S)-méthylbenzyl)-2-oxovaléramide, RMN-¹H (400 MHz, DMSO) δ : 0,75-0,9 (m, 15H), 1,35 (s, 27H), 1,35-1,8 (m, 4H), 2,05-2,15 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,3-2,45 (m, 6H), 2,5-3,0 (m, 6H), 4,15-4,45 (m, 3H), 4,45-4,55 (q, 1H), 4,6-4,7 (m, 1H), 4,8-5,0 (m, 1H), 7,0-7,35 (m, 9H), 7,7-7,85 (m, 3H), 7,95-8,0 (m, 1H), 8,05-8,1 (d, 1H), 8,2 (d, 1H), 8,7 (d, 0,5H), 9,15 (d, 0,5H).

ii) D'une manière analogue à celle qui est décrite dans l'Exemple 1 ii), on obtient à partir du 3(RS)-[[N-[N-[N-[N-[3-(tert-butoxycarbonyl)propionyl]-O-tert-butyl-L- α -aspartyl]-O-tert-butyl-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-5,5,5-trifluoro-N-(α (S)-méthylbenzyl)-2-oxovaléramide le 3(RS)-[[N-[N-[N-[N-(3-carboxypropionyl)-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-5,5,5-trifluoro-N-(α (S)-méthylbenzyl)-2-oxovaléramide, SM : m/e 1020,5 [M+H].

On prépare comme suit le 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-N-(α (S)-méthylbenzyl)-2-oxovaléramide utilisé comme matière de départ :

a) D'une manière analogue à celle qui est décrite dans l'Exemple 1 b), on obtient à partir de l'acide 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-2(RS)-hydroxyvalérique et de la (S)- α -méthylbenzylamine le 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-2(RS)-hydroxy-N-(α (S)-méthylbenzyl)valéramide, RMN-¹H (400 MHz, DMSO) δ :

1,3-1,4 (m, 12H), 1,8-1,95 (m, 0,5H), 2,1-2,5 (m, 1,5H),
 3,85-3,95 (m, 1H), 4,05-4,2 (m, 1H), 4,85-4,95 (m, 1H),
 5,6 (d, 0,25H), 6,8 (d, 0,25H), 5,95 (t, 0,5H), 6,4-6,5
 (m, 0,5H), 6,8-6,9 (dd, 0,5H), 7,15-7,35 (m, 5H), 8,05-
 5 8,25 (m, 1H).

b) D'une manière analogue à celle qui est décrite dans l'Exemple 1 c), on obtient à partir du 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-2(RS)-hydroxy-N-(α (S)-méthylbenzyl)valéramide le 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-10 5,5,5-trifluoro-N-(α -(S)-méthylbenzyl)-2-oxovaléramide, RMN-¹H (400 MHz, DMSO) δ : 1,3-1,45 (m, 12H), 2,45-2,85 (m, 2H), 4,8-5,0 (m, 2H), 7,2-7,4 (m, 5H), 7,55 (d, 0,5H), 7,6 (d, 0,5H), 9,1-9,2 (t, 1H).

Exemple 16

15 i) D'une manière analogue à celle qui est décrite dans l'Exemple 1 i), mais en utilisant le 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-2-oxo-N-(1(S)-phényl-propyl)valéramide au lieu du 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-2'-4'-diméthyl-2-oxovaléranilide, on obtient le 3(RS)-[[N-[N-[N-[3-(tert-butoxycarbonyl)-10 propionyl]-O-tert-butyl-L- α -aspartyl]-O-tert-butyl-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-5,5,5-trifluoro-2-oxo-N-(1(S)-phényl-propyl)valéramide, SM : m/e 1202,8 [M+H].

25 ii) D'une manière analogue à celle qui est décrite dans l'Exemple 1 ii), on obtient à partir de 3(RS)-[[N-[N-[N-[3-(tert-butoxycarbonyl)propionyl]-O-tert-butyl-L- α -aspartyl]-O-tert-butyl-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-5,5,5-trifluoro-2-oxo-N-(1(S)-phénylpropyl)valéramide le 3(RS)-10 [[N-[N-[N-[N-(3-carboxypropionyl)-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-5,5,5-trifluoro-2-oxo-N-(1(S)phénylpropyl)-valéramide, SM : m/e 1034,4 [M+H].

35 On prépare comme suit le 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-

5,5,5-trifluoro-2-oxo-N-(1(S)-phénylpropyl)valéramide utilisé comme matière de départ :

5 a) D'une manière analogue à celle qui est décrite dans l'Exemple 1 b), on obtient à partir de l'acide 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-2(RS)-hydroxyvalérique et de la (S)- α -éthylbenzylamine le 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-2(RS)-hydroxy-N-(1(S)-phénylpropyl)valéramide, SM : m/e 405,1 [M+H].

10 b) D'une manière analogue à celle qui est décrite dans l'Exemple 1 c), on obtient à partir du 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-2(RS)-hydroxy-N-(1(S)-phénylpropyl)valéramide le 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-N-2-oxo-N-(1(S)-phénylpropyl)valéramide, RMN-¹H (400 MHz, DMSO) δ : 0,75-0,85 (t, 3H), 1,25-1,35 (d, 9H), 1,65-1,85 (m, 2H), 2,45-2,8 (m, 2H), 4,6-4,7 (m, 1H), 4,8-4,9 (m, 1H), 7,15-7,4 (m, 5H), 7,55 (d, 0,5H), 7,65 (d, 0,5H), 9,1 (d, 1H).

20 Exemple 17

20 i) D'une manière analogue à celle qui est décrite dans l'Exemple 1 i), mais en utilisant le 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-2-oxo-N-(1(R)-phénylpropyl)valéramide au lieu du 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-2'-4'-diméthyl-2-oxovaléranilide, on obtient le 3(RS)-[[N-[N-[N-[N-[3-(tert-butoxycarbonyl)-propionyl]-O-tert-butyl-L- α -aspartyl]-O-tert-butyl-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-5,5,5-trifluoro-2-oxo-N-(1(R)-phénylpropyl)valéramide, SM : m/e 1203,0 [M+H].

30 ii) D'une manière analogue à celle qui est décrite dans l'Exemple 1 ii), on obtient à partir du 3(RS)-[[N-[N-[N-[N-[3-(tert-butoxycarbonyl)propionyl]-O-tert-butyl-L- α -aspartyl]-O-tert-butyl-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-5,5,5-trifluoro-2-oxo-N-(1(R)-phénylpropyl)valéramide le 3(RS)-

[[N-[N-[N-[N-(3-carboxypropionyl)-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-5,5,5-trifluoro-2-oxo-N-(1(R)phénylpropyl)-valéramide, SM : m/e 1034,4 [M+H].

5 On prépare comme suit le 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-2-oxo-N-(1(R)-phénylpropyl)valéramide utilisé comme matière de départ :

10 a) D'une manière analogue à celle qui est décrite dans l'Exemple 1 b), on obtient à partir de l'acide 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-2(RS)-hydroxy-valérique et de la (R)- α -méthylbenzylamine le 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-2(RS)-hydroxy-N-(1(R)-phénylpropyl)valéramide, SM : m/e 405,1 [M+H].

15 b) D'une manière analogue à celle qui est décrite dans l'Exemple 1 c), on obtient à partir du 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-2(RS)-hydroxy-N-(1(R)-phénylpropyl)valéramide le 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-2-oxo-N-(1(R)-phénylpropyl)valéramide, RMN-¹H (400 MHz, DMSO) δ : 0,75-0,85 (t, 3H), 1,25-1,35 (d, 9H), 1,65-1,85 (m, 2H), 2,45-2,8 (m, 2H), 4,6-4,7 (m, 1H), 4,8-4,9 (m, 1H), 7,15-7,4 (m, 5H), 7,55 (d, 0,5H), 7,65 (d, 0,5H), 9,1 (d, 1H).

Exemple 18

25 i) D'une manière analogue à celle qui est décrite dans l'Exemple 1 i), mais en utilisant le 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-2-oxo-N-(1(S)-phénylbutyl)valéramide au lieu du 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-2'-4'-diméthyl-2-oxovaléranilide, on obtient le 3(RS)-[[N-[N-[N-[N-[3-(tert-butoxycarbonyl)-propionyl]-O-tert-butyl-L- α -aspartyl]-O-tert-butyl-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-5,5,5-trifluoro-2-oxo-N-(1(S)-phénylbutyl)-valéramide, SM : m/e 1216,9 [M+H].

30 ii) D'une manière analogue à celle qui est décrite dans l'Exemple 1 ii), on obtient à partir du 3(RS)-[[N-

5 [N-[N-[N-[N-[3-(tert-butoxycarbonyl)propionyl]-O-tert-butyl-L- α -aspartyl]-O-tert-butyl-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-5,5,5-trifluoro-2-oxo-N-(1(S)-phénylbutyl)valéramide le 3(RS)-
10 [[N-[N-[N-[N-(3-carboxypropionyl)-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-5,5,5-trifluoro-2-oxo-N-(1(S)-phénylbutyl)-valéramide, SM : m/e 1048,6 [M+H]⁺.

15 On prépare comme suit le 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-2-oxo-N-(1(S)-phénylbutyl)valéramide utilisé comme matière de départ :

20 a) D'une manière analogue à celle qui est décrite dans l'Exemple 1 b), on obtient à partir de l'acide 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-2(RS)-hydroxy-valérique et de la (S)- α -propylbenzylamine le 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-2(RS)-hydroxy-N-(1(S)-phénylbutyl)valéramide, SM : m/e 419,1 [M+H]⁺.

25 b) D'une manière analogue à celle qui est décrite dans l'Exemple 1 c), on obtient à partir du 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-2(RS)-hydroxy-N-(1(S)-phénylbutyl)valéramide le 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-2-oxo-N-(1(S)-phénylbutyl)valéramide, SM : m/e 361,1 [M+H-C₄H₈]⁺.

Exemple 19

30 i) D'une manière analogue à celle qui est décrite dans l'Exemple 1 i), mais en utilisant le 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-2-oxo-N-(1(R)-phénylbutyl)valéramide au lieu du 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-2'-4'-diméthyl-2-oxovaléranilide, on obtient le 3(RS)-[[N-[N-[N-[N-[3-(tert-butoxycarbonyl)-propionyl]-O-tert-butyl-L- α -aspartyl]-O-tert-butyl-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-5,5,5-trifluoro-2-oxo-N-(1(R)-phénylbutyl)-valéramide, SM : m/e 1217,0 [M+H]⁺.

35 ii) D'une manière analogue à celle qui est décrite

5 dans l'Exemple 1 ii), on obtient à partir du 3(RS)-[[N-[N-[N-[N-[3-(tert-butoxycarbonyl)propionyl]-O-tert-butyl-L- α -aspartyl]-O-tert-butyl-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-5,5,5-trifluoro-2-oxo-N-(1(R)-phénylbutyl)valéramide le 3(RS)-[[N-[N-[N-[N-(3-carboxypropionyl)-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-5,5,5-trifluoro-2-oxo-N-(1(R)-phénylbutyl)valéramide, SM : m/e 1048,6 [M+H].

10 On prépare comme suit le 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-2-oxo-N-(1(R)-phénylbutyl)valéramide utilisé comme matière de départ :

15 a) D'une manière analogue à celle qui est décrite dans l'Exemple 1 b), on obtient à partir de l'acide 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-2(RS)-hydroxy-valérique et de la (R)- α -propylbenzylamine le 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-2(RS)-hydroxy-N-(1(R)-phénylbutyl)valéramide, SM : m/e 419,1 [M+H].

20 b) D'une manière analogue à celle qui est décrite dans l'Exemple 1 c), on obtient à partir du 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-2(RS)-hydroxy-N-(1(R)-phénylbutyl)valéramide le 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-2-oxo-N-(1(R)-phénylbutyl)valéramide, SM : m/e 361,0 [M+H-C₄H₈].

25 Exemple 20

30 i) D'une manière analogue à celle qui est décrite dans l'Exemple 1 i), mais en utilisant le 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-2-oxo-N-(1(S)phényl-2-méthylpropyl)valéramide au lieu du 3(RS)-(tert-butoxy-formamido)-5,5,5-trifluoro-2'-4'-diméthyl-2-oxov-aléranilide, on obtient le 3(RS)-[[N-[N-[N-[N-[3-(tert-butoxycarbonyl)propionyl]-O-tert-butyl-L- α -aspartyl]-O-tert-butyl-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-5,5,5-trifluoro-N-(2-méthyl-1(S)-phénylpropyl)valéramide, SM :

m/e 1216,9 [M+H]⁺.

5 iii) D'une manière analogue à celle qui est décrite dans l'Exemple 1 ii), on obtient à partir du 3(RS)-[[N-[N-[N-[N-[3-(tert-butoxycarbonyl)propionyl]-O-tert-butyl-L- α -aspartyl]-O-tert-butyl-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-5,5,5-trifluoro-N-(2-méthyl-1(S)-phénylpropyl)-2-oxovaléramide le 3(RS)-[[N-[N-[N-[N-(3-carboxypropionyl)-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-5,5,5-trifluoro-N-(2-méthyl-1(S)-phénylpropyl)-2-oxovaléramide, SM : m/e 1048,4 [M+H]⁺.

10 On prépare comme suit le 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-2-oxo-N-(1(S)-phényl-2-méthylbutyl)-valéramide utilisé comme matière de départ :

15 a) D'une manière analogue à celle qui est décrite dans l'Exemple 1 b), on obtient à partir de l'acide 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-2(RS)-hydroxy-valérique et de la (S)- α -isopropylbenzylamine le 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-2(RS)-hydroxy-N-(1(S)-phényl-2-méthoxypropyl)valéramide, SM : m/e 419,1 [M+H]⁺.

20 b) D'une manière analogue à celle qui est décrite dans l'Exemple 1 c), on obtient à partir du 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-2(RS)-hydroxy-N-(1(S)-phényl-2-méthylpropyl)valéramide le 3(RS)-(tert-butoxy-formamido)-5,5,5-trifluoro-2-oxo-N-(1(S)-phényl-2-méthyl-propyl)valéramide, SM : m/e 361,0 [M+H-C₄H₈]⁺.

Exemple 21

25 i) D'une manière analogue à celle qui est décrite dans l'Exemple 1 i), mais en utilisant le 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-N-[1(S)-(2-naphtyl)-éthyl]-2-oxovaléramide au lieu du 3(RS)-(tert-butoxy-formamido)-5,5,5-trifluoro-2'-4'-diméthyl-2-oxo-valéranilide, on obtient le 3(RS)-[[N-[N-[N-[N-[3-

5 (tert-butoxycarbonyl)propionyl]-O-tert-butyl-L- α -aspartyl]-O-tert-butyl-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phényl-alanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-5,5,5-trifluoro-N-[1(S)-(2-naphtyl)éthyl]-2-oxovaléramide, SM : m/e 1238,8 [M+H].

10 11) D'une manière analogue à celle qui est décrite dans l'Exemple 1 ii), on obtient à partir du 3(RS)-[[N-[N-[N-[N-[3-(tert-butoxycarbonyl)propionyl]-O-tert-butyl-L- α -aspartyl]-O-tert-butyl-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-5,5,5-trifluoro-N-[1(S)-(2-naphtyl)éthyl]-2-oxovaléramide le 15 3(RS)-[[N-[N-[N-[N-(3-carboxypropionyl)-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-5,5,5-trifluoro-N-[1(S)-2-naphtyl)éthyl]-2-oxovaléramide, SM : m/e 1070,4 [M+H].

On prépare comme suit le 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-N-[1(S)-(2-naphtyl)éthyl]-2-oxovaléramide utilisé comme matière de départ :

20 21 a) D'une manière analogue à celle qui est décrite dans l'Exemple 1 b), on obtient à partir de l'acide 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-2(RS)-hydroxy-valérique et de la (S)-1-(2-naphtyl)éthylamine le 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-2(RS)-hydroxy-N-[1(S)-(2-naphtyl)éthyl]valéramide, SM : m/e 441,1 [M+H].

25 26 b) D'une manière analogue à celle qui est décrite dans l'Exemple 1 c), on obtient à partir du 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-2(RS)-hydroxy-N-[1(S)-(2-naphtyl)éthyl]valéramide le 3(RS)-(tert-butoxy-formamido)-5,5,5-trifluoro-N-[1(S)-(2-naphtyl)éthyl]2-oxovaléramide, SM : m/e 383,0 [M+H-C₄H₈].

Exemple 22

30 31 i) D'une manière analogue à celle qui est décrite dans l'Exemple 1 i), mais en utilisant le 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-N-[1(S)-(2-naphtyl)-propyl]-2-oxovaléramide au lieu du 3(RS)-(tert-butoxy-

formamido)-5,5,5-trifluoro-2'-4'-diméthyl-2-oxo-valéranilide, on obtient le 3(RS)-[[N-[N-[N-[N-[3-(tert-butoxycarbonyl)propionyl]-O-tert-butyl-L- α -aspartyl]-O-tert-butyl-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-5,5,5-trifluoro-N-[1(S)-(2-naphtyl)propyl]-2-oxovaléramide, SM : m/e 1253,5 [M+H].

5 ii) D'une manière analogue à celle qui est décrite dans l'Exemple 1 ii), on obtient à partir du 3(RS)-[[N-[N-[N-[N-[3-(tert-butoxycarbonyl)propionyl]-O-tert-butyl-L- α -aspartyl]-O-tert-butyl-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-5,5,5-trifluoro-N-[1(S)-(2-naphtyl)propyl]-2-oxovaléramide le 3(RS)-[[N-[N-[N-[N-(3-carboxypropionyl)-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-5,5,5-trifluoro-N-[1(S)-(2-naphtyl)propyl]-2-oxovaléramide, SM : m/e 1084,4 [M+H].

10 On prépare comme suit le 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-N-[1(S)-(2-naphtyl)propyl]-2-oxovaléramide utilisé comme matière de départ :

15 a) D'une manière analogue à celle qui est décrite dans l'Exemple 1 b), on obtient à partir de l'acide 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-2(RS)-hydroxyvalérique et d' α (S)-éthyl-2-naphtalèneméthylamine le 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-2(RS)-hydroxy-N-[1(S)-(2-naphtyl)propyl]valéramide.

20 b) D'une manière analogue à celle qui est décrite dans l'Exemple 1 c), on obtient à partir du 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-2(RS)-hydroxy-N-[1(S)-(2-naphtyl)propyl]valéramide le 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-N-[1(S)-(2-naphtyl)propyl]-2-oxovaléramide, RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ : 0,9-1,0 (t, 3H), 1,35 (s, 4,5H), 1,45 (s, 4,5H), 1,9-2,0 (m, 2H), 2,75-3,1 (m, 2H), 4,9-5,0 (m, 1H), 5,1-5,2 (m, 1H), 5,35-35 5,45 (m, 1H), 7,2 (d, 1H), 7,3-7,4 (m, 1H), 7,45-7,55 (m,

2H), 7,7 (d, 1H), 7,8-7,9 (m, 3H).

On prépare comme suit l' α (S)-éthyl-2-naphtalène-méthylamine utilisée dans le paragraphe a).

i) On agite à la température ambiante jusqu'à ce que la réaction soit terminée, comme le confirme une chromatographie sur couche mince, une solution de 10 g (58,14 mmol) d'acide 2-naphtoïque, de 16,7 g (87,21 mmol) de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide, de 13,4 g (116,5 mmol) de N-éthylmorpholine, de 13,3 g (98,52 mmol) de 1-hydroxybenzotriazole et de 8,5 g (87,18 mmol) de N,O-diméthylhydroxylamine dans 100 ml de dichlorométhane. La solution est extraite avec de l'acide chlorhydrique 2M et une solution saturée de bicarbonate de sodium, séchée sur du sulfate de magnésium, filtrée et évaporée jusqu'à siccité. On obtient 13 g de 2-naphtalènecarbohydroxamate de N,O-diméthyle, RMN-¹H (250 MHz, CDCl₃) δ : 3,4 (s, 3H), 3,5 (s, 3H), 7,45-7,6 (m, 2H), 7,7-7,95 (m, 4H), 8,2 (s, 1H).

ii) Sous atmosphère d'azote, on ajoute goutte à goutte 58 ml (58 mmol) d'une solution 1M de bromure d'éthylmagnésium dans du tétrahydrofurane à une solution sous agitation de 12,5 g (58 mmol) de 2-naphtalènecarbohydroxamate de N,O-diméthyle dans 50 ml de tétrahydrofurane. Le mélange est agité jusqu'au lendemain, puis on fixe la réaction par addition d'eau et de diéthyléther. La phase dans l'éther est séparée, séchée sur du sulfate de magnésium, filtrée et évaporée jusqu'à siccité. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice, l'éluant étant constitué d'acétate d'éthyle à 33 % dans de l'éther de pétrole, pour donner 2,1 g de 1-(2-naphtyl)-1-propanone, RMN-¹H (250 MHz, CDCl₃) δ : 1,2-1,3 (t, 3H), 3,1-3,2 (q, 2H), 7,5-7,6 (m, 2H), 7,8-8,1 (m, 4H), 8,45 (s, 1H).

iii) On chauffe au reflux dans 30 ml de pyridine pendant une heure un mélange de 2,1 g (11,41 mmol) de 1-

(2-naphtyl)-1-propanone et de 2,1 g (30,22 mmol) de chlorhydrate d'hydroxylamine. On évapore la solution jusqu'à siccité, et on partage le résidu entre de l'eau et du diéthyléther. La phase organique est lavée deux fois avec de l'acide chlorhydrique 2M, séchée sur du sulfate de magnésium, filtrée et évaporée jusqu'à siccité pour donner sous forme d'un solide rose 2,04 g de 1-(2-naphtyl)-1-propanone-oxime, RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ : 1,2-1,3 (t, 3H), 2,9-3,0 (q, 2H), 7,45-7,55 (m, 2H), 7,8-7,9 (m, 4H), 8,02 (s, 1H).

iv) On agite et on chauffe à 85°C pendant une heure un mélange de 2 g (10 mmol) de 1-(2-naphtyl)-1-propanone-oxime, de 3,6 g (55,1 mmol) de zinc, de 0,4 g (6 mmol) d'acétate d'ammonium, de 50 ml d'ammoniaque, de 12 ml d'éthanol et de 5 ml de diméthylformamide. Le mélange est refroidi à la température ambiante, dilué avec du diéthyléther et rendu basique avec une solution aqueuse à 35 % d'hydroxyde de sodium. La phase dans l'éther est séparée, séchée sur du sulfate de magnésium, filtrée et évaporée jusqu'à siccité pour donner sous forme d'une huile incolore 1,8 g d'α(RS)-éthyl-2-naphtalèneméthylamine, RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ : 0,9 (t, 3H), 1,7-1,8 (br, s, 2H), 3,9-4,0 (t, 1H), 4,1-4,2 (q, 2H), 7,4-7,5 (m, 3H), 7,75 (s, 1H), 7,8-7,9 (m, 3H).

v) On agite dans 20 ml de dichlorométhane pendant 18 heures un mélange de 1,3 g (7,03 mmol) de (RS)-éthyl-2-naphtalèneméthylamine, de 1 g (6,02 mmol) d'acide (S)-(+)-α-méthoxyphénylacétique, de 1,1 g (8,15 mmol) de 1-hydroxybenzotriazole et de 1,4 g (7,31 mmol) de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide. La solution est extraite avec de l'acide chlorhydrique 2M et une solution saturée de bicarbonate de sodium, puis séchée sur du sulfate de magnésium, filtrée et évaporée jusqu'à siccité. Le résidu est chromatographié sur gel de silice, l'éluant étant constitué d'acétate d'éthyle à 25 % dans de l'éther

de pétrole, puis d'acétate d'éthyle à 33 % dans l'éther de pétrole. Après trituration dans du diéthyléther à 50 % dans de l'éther de pétrole, on obtient 950 mg de 2(S)-méthoxy-N[1(S)-(2-naphtyl)propyl]-2-phénylacétamide, RMN-¹H (400 MHz, DMSO) δ : 0,8-0,85 (t, 3H), 1,8-1,9 (m, 2H), 3,3 (s, 3H), 4,7 (s, 1H), 4,8-4,9 (q, 1H), 7,25-7,5 (m, 8H), 7,68 (s, 1H), 7,75-7,9 (m, 3H), 8,5-8,6 (d, 1H), que l'on élue d'abord, et 850 mg de 2(S)méthoxy-N-[1(R)-(2-naphtyl)propyl]-2-phénylacétamide, RMN-¹H (400 MHz, DMSO) δ : 0,8-0,9 (t, 3H), 1,75-1,9 (m, 2H), 3,3 (s, 3H), 4,7 (s, 1H), 4,8-4,9 (q, 1H), 7,25-7,5 (m, 8H), 7,7 (s, 1H), 7,75-7,9 (m, 3H), 8,5-8,6 (d, 1H), que l'on élue ensuite.

vi) On agite et on chauffe au reflux pendant 48 heures 950 mg (2,85 mmol) de 2(S)méthoxy-N-[1(S)-(2-naphtyl)-propyl]-2-phénylacétamide dans un mélange de 10 ml d'éthanol et de 10 ml d'acide chlorhydrique concentré. La solution est évaporée jusqu'à siccité, et le résidu est dissous dans de l'eau et lavé deux fois avec du diéthyléther. La solution aqueuse est séparée, rendue basique avec du bicarbonate de sodium et extraite deux fois avec de l'acétate d'éthyle. Les solutions combinées dans l'acétate d'éthyle sont séchées sur du sulfate de magnésium, filtrées et évaporées jusqu'à siccité pour donner sous forme d'une huile incolore l'α(S)-éthyl-2-naphtaléneméthylamine, RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ : 0,8-0,9 (t, 3H), 1,6-1,7 (br, s, 2H), 1,65-1,75 (m, 2H), 3,9 (t, 1H), 7,35-7,45 (m, 3H), 7,67 (s, 1H), 7,7-7,8 (m, 3H).

Exemple 23

i) D'une manière analogue à celle qui est décrite dans l'Exemple 1 i), mais en utilisant le 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-N-[1(R)-(2-naphtyl)-propyl]-2-oxovaléramide au lieu du 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-2'-4'-diméthyl-2-oxovaléranilide, on obtient le 3(RS)-[[N-[N-[N-[3-(tert-butoxycarbonyl)propionyl]-O-tert-butyl-L-α-

aspartyl]-O-tert-butyl-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phényl-alanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-5,5,5-trifluoro-N-[1(R)-(2-naphtyl)propyl]-2-oxovaléramide, SM : m/e 1252,9 [M+H]⁺.

5 ii) D'une manière analogue à celle qui est décrite dans l'Exemple 1 ii), on obtient à partir du 3(RS)-[[N-[N-[N-[N-[3-(tert-butoxycarbonyl)propionyl]-O-tert-butyl-L- α -aspartyl]-O-tert-butyl-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-5,5,5-trifluoro-N-[1(R)-(2-naphtyl)propyl]-2-oxovaléramide le 3(RS)-[[N-[N-[N-[N-[N-(3-carboxypropionyl)-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-5,5,5-trifluoro-N-[1(R)-(2-naphtyl)-propyl]-2-oxovaléramide, SM : m/e 1084,4 [M+H]⁺.

15 On prépare comme suit le 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-N-[1(S)-(2-naphtyl)propyl]-2-oxovaléramide utilisé comme matière de départ :

20 a) D'une manière analogue à celle qui est décrite dans l'Exemple 1 b), on obtient à partir de l'acide 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-2(RS)-hydroxyvalérique et de l' α -(R)-éthyl-2-naphtalène-méthylamine le 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-2(RS)-hydroxy-N-[1(R)-(2-naphtyl)propyl]-valéramide.

25 b) D'une manière analogue à celle qui est décrite dans l'Exemple 1 c), on obtient à partir du 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-2(RS)-hydroxy-N-[1(S)-(2-naphtyl)propyl]valéramide le 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-N-[1(R)-(2-naphtyl)propyl]-2-oxovaléramide, RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ : 0,9-1,0 (t, 3H), 1,35 (s, 4,5H), 1,45 (s, 4,5H), 1,9-2,0 (m, 2H), 2,75-3,1 (m, 2H), 4,9-5,0 (m, 1H), 5,1-5,2 (m, 1H), 5,35-5,45 (m, 1H), 7,2 (d, 1H), 7,3-7,4 (m, 1H), 7,45-7,55 (m, 2H), 7,7 (d, 1H), 7,8-7,9 (m, 3H).

35 L' α (R)-éthyl-2-naphtalèneméthylamine, RMN-¹H (400

5 MHz, CDCl_3) δ : 0,8-0,9 (t, 3H), 1,75-1,85 (m, 2H), 1,75-2,0 (br, s, 2H), 3,95-4,0 (t, 1H), 7,4-7,5 (m, 3H), 7,75 (s, 1H), 7,8-7,85 (m, 3H), utilisé au paragraphe a) est préparé comme décrit dans l'Exemples 22 vi) à partir du 5 2(S)-méthoxy-N-[(1R)-(2-naphtyl)propyl]-2-phénylacétamide (préparé comme décrit dans l'Exemple 22 v).

Exemple 24

10 i) D'une manière analogue à celle qui est décrite dans l'Exemple 1 i), mais en utilisant le 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-2-oxo-N-propylheptanamide au lieu du 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-2'-4'-diméthyl-2-oxovaléranilide, on obtient le 3(RS)-[[N-[N-[N-[N-[3-(tert-butoxycarbonyl)propionyl]-O-tert-butyl-L- α -aspartyl]-O-tert-butyl-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-15 phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-2-oxo-N-propylheptanamide, SM : m/e 1100,7 [M+H].

15 ii) D'une manière analogue à celle qui est décrite dans l'Exemple 1 ii), on obtient à partir du 3(RS)-[[N-[N-[N-[N-[3-(tert-butoxycarbonyl)propionyl]-O-tert-butyl-L- α -aspartyl]-O-tert-butyl-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-2-oxo-N-propylheptanamide le 3(RS)-[[N-[N-[N-[N-(3-carboxypropionyl)-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-2-oxo-N-propylheptanamide, SM : m/e 932,4 [M+H].

20 On prépare comme suit le 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-2-oxo-N-propylheptanamide utilisé comme matière de départ :

25 a) D'une manière analogue à celle qui est décrite dans l'Exemple 1 a), mais en utilisant le 2(RS)-(-tert-butoxyformamido)hexanohydroxamate de N,O-diméthyle au lieu du 2(RS)-(tert-butoxyformamido)-4,4,4-trifluoro-butyrohydroxamate de N,O-diméthyle, on obtient l'acide 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-2(RS)-hydroxyheptanoïque, RMN-¹H (250 MHz, CDCl_3) δ : 0,75-0,9 (m, 3H), 1,2-1,7 (m, 15H), 3,85-4,05 (m, 1H), 4,15-4,35 (m, 1H), 4,85-5,0 (dd,

1H), 5,8-6,0 (m, 1H).

5 b) D'une manière analogue à celle qui est décrite dans l'Exemple 1 b), on obtient à partir de l'acide 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-2(RS)-hydroxyheptanoïque et de la n-propylamine le 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-2(RS)-hydroxy-N-propylheptanamide, SM : m/e 303,2 [M+H]⁺.

10 c) D'une manière analogue à celle qui est décrite dans l'Exemple 1 c), on obtient à partir du 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-2(RS)-hydroxy-N-propylheptanamide le 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-2-oxo-N-propylheptanamide, RMN-¹H (250 MHz, CDCl₃) δ : 0,8-0,95 (m, 6H), 1,2-1,7 (m, 15H), 3,15-3,35 (q, 2H), 4,95-5,1 (m, 1H), 6,8-7,0 (m, 1H).

Exemple 25

15 i) D'une manière analogue à celle qui est décrite dans l'Exemple 1 i), mais en utilisant le 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-2-oxovaléramide au lieu du 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-2'-4'-diméthyl-2-oxovaléranilide, on obtient le 3(RS)-[[N-[N-[N-[N-[3-(tert-butoxycarbonyl)propionyl]-O-tert-butyl-L-α-aspartyl]-O-tert-butyl-L-α-glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-5,5,5-trifluoro-2-oxovaléramide.

25 ii) On dissout dans 3 ml d'acide trifluoracétique 80 mg (0,074 mmol) de 3(RS)-[[N-[N-[N-[N-[3-(tert-butoxycarbonyl)propionyl]-O-tert-butyl-L-α-aspartyl]-O-tert-butyl-L-α-glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino-5,5,5-trifluoro-2-oxovaléramide, et on agite la solution à la température ambiante pendant 30 minutes. La solution est ensuite diluée avec 10 ml de toluène, et le solvant est chassé par évaporation. Le résidu est purifié par chromatographie en phase liquide haute pression en phase inversée sur une colonne Dynamac C18 (5 micromètres, 300 Å, 21,4 x 50 mm). Le gradient d'élution va de 90 % SSA 10 % SSB à 95 % SSB 5 % SSA en

8,5 minutes (SSA représente une solution aqueuse d'acide trifluoracétique à 0,1 %, SSB représente une solution d'acide trifluoracétique à 0,1 % dans 70 % d'acetonitrile et 30 % d'eau). Après lyophilisation jusqu'au lendemain, 5 on obtient 12 mg de 3(R ou S)-[[N-[N-[N-[N-(3-carboxy-10 propionyl)-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalananyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-5,5,5-trifluoro-2-oxovaléramide (diastéréoisomère A) ; SM : m/e 916,3 [M+H]⁺, que l'on élue d'abord, puis 8 mg de 3(R ou 15 S)-[[N-[N-[N-[N-(3-carboxypropionyl)-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalananyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-5,5,5-trifluoro-2-oxovaléramide (diastéréoisomère B) ; SM : m/e 916,2 [M+H]⁺, qui est élué ensuite.

On peut préparer comme suit le 3(RS)-(tert-butoxy-15 formamido)-5,5,5-trifluoro-2-oxovaléramide utilisé comme matière de départ :

a) D'une manière analogue à celle qui est décrite dans l'Exemple 1 b), on obtient à partir de l'acide 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-2(RS)-hydroxyvalérique et d'ammoniac le 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-2(RS)-hydroxyvaléramide, RMN-¹H (250 MHz, DMSO) δ : 1,35-1,45 (d, 9H), 2,0-2,5 (m, 2H), 3,95-4,1 (m, 1H), 4,15-4,4 (m, 1H), 5,5 (d, 0,5H), 5,7 (d, 0,5H), 5,85 (d, 1H), 6,5-6,6 (m, 1H), 6,9-7,0 (m, 1H).

b) D'une manière analogue à celle qui est décrite dans l'Exemple 1 c), on obtient à partir du 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-2(RS)-hydroxyvaléramide le 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-2-oxovaléramide, RMN-¹H (250 MHz, DMSO) δ : 1,4 (s, 9H), 2,6-2,9 (m, 2H), 5,0-5,1 (m, 1H), 6,4 (d, 1H), 7,3-7,4 (s, 2H).

Ou bien encore, on peut préparer comme suit la matière de départ :

c) On agite jusqu'à ce que la réaction soit terminée, 35 ce qui est confirmé par chromatographie sur couche mince,

une solution de 580 mg (2,03 mmol) de 3(RS)-(tert-butoxy-formamido)-5,5,5-trifluoro-2(RS)-hydroxyvaléramide et de 1,16 g (6,11 mmol) d'acide 4-toluènesulfonique monohydraté dans 10 ml d'acétonitrile. On ajoute 10 ml de diéthyl-éther, et le p-toluènesulfonate de 3(RS)-amino-5,5,5-trifluoro-2(RS)-hydroxyvaléramide (1:1) qui se forme est isolé par filtration et ajouté à une solution de 1,06 g (1,156 mmol) de [N-[N-[N-[N-[3-(tert-butoxycarbonyl)-propionyl]-O-tert-butyl-L- α -aspartyl]-O-tert-butyl-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucine (préparée comme décrit dans l'Exemple 1), de 321 mg (2,79 mmol) de N-éthylmorpholine, de 268 mg (1,4 mmol) de chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthyl-carbodiimide et de 190 mg (1,4 mmol) de 1-hydroxy-7-azabenzotriazole dans 20 ml de dichlorométhane. Le mélange est agité à la température ambiante jusqu'à ce qu'une chromatographie sur couche mince confirme que la réaction est terminée. La solution est lavée avec de l'acide chlorhydrique 2M et une solution saturée de bicarbonate de sodium, puis séchée sur du sulfate de magnésium anhydre, filtrée et évaporée jusqu'à siccité. Le résidu est trituré dans un mélange 1:1 de diéthyléther et d'éther de pétrole, et le solide est isolé par filtration pour donner sous forme d'un solide blanc 0,7 g de 3(RS)-[[N-[N-[N-[N-[3-(tert-butoxycarbonyl)propionyl]-O-tert-butyl-L- α -aspartyl]-O-tert-butyl-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-5,5,5-trifluoro-2(RS)-hydroxyvaléramide, SM : m/e 1086,6 [M+H]⁺.

d) On agite sous atmosphère d'azote à la température ambiante pendant 30 minutes une solution de 0,7 g (0,645 mmol) de 3(RS)-[[N-[N-[N-[N-[3-(tert-butoxycarbonyl)-propionyl]-O-tert-butyl-L- α -aspartyl]-O-tert-butyl-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-5,5,5-trifluoro-2(RS)-hydroxyvaléramide et de 328 mg (0,773 mmol) de 1,1,1-triacétoxy-1,1-dihydro-

1,2-benziodoxole-3(1H)-one dans 20 ml de dichlorométhane. On ajoute encore 328 mg (0,773 mmol) de 1,1,1-triacétoxy-1,1-dihydro-1,2-benziodoxole-3(1H)-one, et on agite le mélange pendant une heure. La solution est extraite avec 5 une solution de 10 g de thiosulfate de sodium dans 40 ml d'une solution saturée de bicarbonate de sodium, puis séchée sur du sulfate de magnésium anhydre, filtrée et évaporée jusqu'à siccité. Le résidu est trituré dans un mélange 1:1 de diéthyléther et d'éther de pétrole, et le 10 solide est isolé par filtration pour donner sous forme d'un solide blanc 660 mg de 3(RS)-[[N-[N-[N-[N-[3-(tert-butoxycarbonyl)propionyl]-O-tert-butyl-L- α -aspartyl]-O-tert-butyl-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phényl-alanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-5,5,5-trifluoro-2-oxovaléramide, SM : m/e 1084,5 [M+H].

Exemple 26

i) D'une manière analogue à celle qui est décrite dans l'Exemple 1 i), on obtient à partir du 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-N-(4-nibrobenzyl)-2-oxo-valéramide, et par l'intermédiaire du p-toluenesulfonate de 20 3(RS)-amino-5,5,5-trifluoro-N-(4-nitrobenzyl)-2-oxo-valéramide (1:1), RMN-¹H (400 MHz, DMSO) δ : 2,28 (m, 3H), 2,85-2,9 (m, 1H), 3,05-3,15, (m, 1H), 4,4-4,6 (m, 2H), 5,0-5,1 (m, 1H), 7,1 (d, 2H), 7,45-7,6 (m, 4H), 8,15-8,25 25 (m, 2H), 8,5 (br, s, 1H), le 3(RS)-[[N-[N-[N-[N-[3-(tert-butoxycarbonyl)propionyl]-O-tert-butyl-L- α -aspartyl]-O-tert-butyl-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phényl-alanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-5,5,5-trifluoro-N-(4-nitrobenzyl)-2-oxovaléramide, SM : m/e 1219,5 30 [M+H].

ii) D'une manière analogue à celle qui est décrite dans l'Exemple 1 ii), on obtient à partir du 3(RS)-[[N-[N-[N-[N-[3-(tert-butoxycarbonyl)propionyl]-O-tert-butyl-L- α -aspartyl]-O-tert-butyl-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phényl-alanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-5,5,5-

trifluoro-N-(4-nitrobenzyl)-2-oxovaléramide le 3(RS)-[[N-[N-[N-[N-(3-carboxypropionyl)-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-5,5,5-trifluoro-N-(4-nitrobenzyl)-2-oxovaléramide, PF 142-144°C, sous forme d'un solide blanc.

On prépare comme suit le 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-N-(4-nitrobenzyl)-2-oxovaléramide utilisé comme matière de départ :

a) D'une manière analogue à celle qui est décrite dans l'Exemple 1 b), on obtient à partir de l'acide 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-2(RS)-hydroxyvalérique et de 4-nitrobenzylamine le 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-2(RS)-hydroxy-N-(4-nitrobenzyl)-valéramide, SM : m/e 422 [M+H].

b) D'une manière analogue à celle qui est décrite dans l'Exemple 1 c), on obtient à partir du 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-2(RS)-hydroxy-N-(4-nitrobenzyl)-valéramide le 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-N-(4-nitrobenzyl)-2-oxovaléramide, RMN-¹H (400 MHz, DMSO) δ : 1,35 (s, 9H), 2,55 (m, 1H), 2,8 (m, 1H), 4,45 (d, 2H), 4,95 (m, 1H), 7,55 (d, 2H), 7,65 (m, 1H), 8,2 (d, 2H), 9,45 (m, 1H).

Exemple 27

i) D'une manière analogue à celle qui est décrite dans l'Exemple 1 i), on obtient à partir du 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-N-(3-méthoxybenzyl)-2-oxovaléramide, par l'intermédiaire du p-toluènesulfonate de 3(RS)-amino-5,5,5-trifluoro-N-(3-méthoxybenzyl)-2-oxovaléramide (1:1), RMN-¹H (400 MHz, DMSO) δ : 2,3 (s, 3H), 2,85-3,15 (m, 2H), 3,7 (s, 3H), 4,25-4,45 (m, 2H), 5,1 (s, 1H), 6,8-6,9 (m, 3H), 7,1 (d, 2H), 7,25 (m, 1H), 7,45-7,55 (m, 3H), 8,15 (br, s, 1H), le 3(RS)-[[N-[N-[N-[N-[3-(tert-butoxycarbonyl)propionyl]-O-tert-butyl-L- α -aspartyl]-O-tert-butyl-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-5,5,5-tri-

fluoro-N-(3-méthoxybenzyl)-2-oxovaléramide, SM : m/e 1205,3 [M+H].

ii) D'une manière analogue à celle qui est décrite dans l'Exemple 1 ii), on obtient à partir du 3(RS)-[[N-[N-[N-[N-[3-(tert-butoxycarbonyl)propionyl]-O-tert-butyl-L- α -aspartyl]-O-tert-butyl-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-5,5,5-trifluoro-N-(3-méthoxybenzyl)-2-oxovaléramide le 3(RS)-[[N-[N-[N-[N-(3-carboxypropionyl)-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-5,5,5-trifluoro-N-(3-méthoxybenzyl)-2-oxovaléramide sous forme d'un solide blanc, SM : m/e 1036,4 [M+H].

On prépare comme suit le 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-N-(3-méthoxybenzyl)-2-oxovaléramide utilisé comme matière de départ :

a) D'une manière analogue à celle qui est décrite dans l'Exemple 1 b), on obtient à partir de l'acide 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-2(RS)-hydroxyvalérique et de la 3-méthoxybenzylamine le 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-2(RS)-hydroxy-N-(3-méthoxybenzyl)-valéramide, SM : m/e 407 [M+H].

b) D'une manière analogue à celle qui est décrite dans l'Exemple 1 c), on obtient à partir du 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-2(RS)-hydroxy-N-(3-méthoxybenzyl)-valéramide le 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-N-(3-méthoxybenzyl)-2-oxovaléramide, RMN-¹H (400 MHz, DMSO) δ : 1,35 (s, 9H), 2,5-2,65 (m, 1H), 2,7-2,85 (m, 1H), 3,7 (s, 3H), 4,25-4,4 (m, 2H), 4,9-5,0 (m, 1H), 6,75-6,85 (m, 3H), 7,2 (t, 1H), 7,6 (d, 1H), 9,25 (t, 1H).

Exemple 28

i) D'une manière analogue à celle qui est décrite dans l'Exemple 1 i), on obtient à partir du 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-N-(3-nitrobenzyl)-2-

oxovaléramide, par l'intermédiaire du p-toluenesulfonate de 3(RS)-amino-5,5,5-trifluoro-N-(3-nitrobenzyl)-2-oxovaléramide (1:1), RMN-¹H (400 MHz, DMSO) δ : 2,25 (s, 3H), 2,85-3,0 (m, 1H), 3,05-3,15 (m, 1H), 4,35-4,55 (m, 2H), 5,0-5,1 (m, 1H), 7,10 (d, 2H), 7,45 (d, 2H), 7,55-7,80 (m, 2H), 8,1-8,2 (m, 2H), 8,5 (s, 1H), 9,0 (s, 1H), 9,75 (m, 1H), le 3(RS)-[[N-[N-[N-[N-[3-(tert-butoxycarbonyl)-propionyl]-O-tert-butyl-L-α-aspartyl]-O-tert-butyl-L-α-glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-5,5,5-trifluoro-N-(3-nitrobenzyl)-2-oxovaléramide, SM : m/e 1219,8 [M+H].

ii) D'une manière analogue à celle qui est décrite dans l'Exemple 1 ii), on obtient à partir du 3(RS)-[[N-[N-[N-[N-[3-(tert-butoxycarbonyl)propionyl]-O-tert-butyl-L-α-aspartyl]-O-tert-butyl-L-α-glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-5,5,5-trifluoro-N-(3-nitrobenzyl)-2-oxovaléramide le 3(RS)-[[N-[N-[N-[N-(3-carboxypropionyl)-L-α-aspartyl]-L-α-glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-5,5,5-trifluoro-N-(3-nitrobenzyl)-2-oxovaléramide, SM : m/e 1051,4 [M+H].

On prépare comme suit le 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-N-(3-nitrobenzyl)-2-oxovaléramide utilisé comme matière de départ :

a) D'une manière analogue à celle qui est décrite dans l'Exemple 1 b), on obtient à partir de l'acide 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-2(RS)-hydroxyvalérique et de la 3-nitrobenzylamine le 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-2(RS)-hydroxy-N-(3-nitrobenzyl)-valéramide, RMN-¹H (400 MHz, DMSO) δ : 1,3, 1,35 (2s, 9H), 2,2-2,5 (m, 2H), 3,95-4,05 (m, 1H), 4,1-4,2 (m, 1H), 4,3-4,45 (m, 2H), 6,0-6,15 (2d, 1H), 6,40-6,95 (2d, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,7 (m, 1H), 8,1 (m, 2H), 8,65-8,70 (2t, 1H).

b) D'une manière analogue à celle qui est décrite

5 dans l'Exemple 1 c), on obtient à partir du 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-2(RS)-hydroxy-N-(3-nitrobenzyl)-valéramide le 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-N-(3-nitrobenzyl)-2-oxovaléramide, RMN-¹H (400 MHz, DMSO) δ : 1,30 (s, 9H), 2,50-2,65 (m, 1H), 2,70-2,85 (m, 1H), 4,4-4,5 (m, 2H), 4,90-4,95 (m, 1H), 7,6-7,65 (m, 2H), 7,7 (d, 1H), 8,10-8,20 (m, 2H), 9,4-9,50 (m, 1H).

10 Exemple 29

10 i) D'une manière analogue à celle qui est décrite dans l'Exemple 1 i), on obtient à partir du 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-N-(4-tert-butoxyméthyl)-2-oxovaléramide, et par l'intermédiaire du p-tolue-sulfonate de 3(RS)-amino-5,5,5-trifluoro-N-[4(tert-butoxy-méthyl)benzyl]-2-oxovaléramide (1:1), RMN-¹H (400 MHz, DMSO) δ : 1,20 (s, 9H), 2,27 (s, 3H), 2,85-2,95 (m, 1H), 3,05-3,15 (m, 1H), 4,3-4,4 (m, 4H), 5,05-5,10 (m, 1H), 7,10 (d, 2H), 7,15-7,25 (m, 4H), 7,45 (d, 2H), 8,5 (br, s, 3H), 9,6 (t, 1H), le 3(RS)-[[N-[N-[N-[N-[3-(tert-butoxycarbonyl)propionyl]-O-tert-butyl-L-α-aspartyl]-O-tert-butyl-L-α-glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-N-[4-(tert-butoxyméthyl)benzyl]-5,5,5-trifluoro-2-oxovaléramide, SM : m/e 1260,9 [M+H].

25 ii) D'une manière analogue à celle qui est décrite dans l'Exemple 1 ii), on obtient à partir du 3(RS)-[[N-[N-[N-[N-[3-(tert-butoxycarbonyl)propionyl]-O-tert-butyl-L-α-aspartyl]-O-tert-butyl-L-α-glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-N-[4-(tert-butoxyméthyl)benzyl]-5,5,5-trifluoro-2-oxovaléramide le 3(RS)-[[N-[N-[N-[N-(3-carboxypropionyl)-L-α-aspartyl]-L-α-glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-5,5,5-trifluoro-N-[4-(hydroxyméthyl)benzyl]-2-oxovaléramide sous forme d'un solide blanc, SM : m/e 1036,3 [M+H].

On prépare comme suit le 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-N-[4-(tert-butoxyméthyl)benzyl]-2-oxovaléramide utilisé comme matière de départ :

5 a) D'une manière analogue à celle qui est décrite dans l'Exemple 1 b), on obtient à partir de l'acide 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-2(RS)-hydroxyvalérique et de la 4-(tert-butoxyméthyl)benzylamine le 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-2(RS)-hydroxy-N-[4-tert-butoxyméthyl)benzyl]-valéramide, 10 SM : m/e 63 [M+H].

15 b) D'une manière analogue à celle qui est décrite dans l'Exemple 1 c), on obtient à partir du 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-2(RS)-hydroxy-N-[4-(tert-butoxyméthyl)benzyl]-valéramide le 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-N-[4-(tert-butoxy-15 méthyl)benzyl]-2-oxovaléramide, RMN¹H (400 MHz, DMSO) δ : 1,25 (s, 9H), 1,4 (s, 9H), 2,55-2,7 (m, 1H), 2,8-2,90 (m, 1H), 4,3-4,45 (m, 4H), 4,95-5,05 (m, 1H), 7,25-7,30 (m, 4H), 7,65 (d, 1H), 9,30 (t, 1H).

20 Exemple 30

i) D'une manière analogue à celle qui est décrite dans l'Exemple 1 i), on obtient à partir du 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-N-(4-tert-butoxybenzyl)-2-oxovaléramide, par l'intermédiaire du p-toluenesulfonate 25 de 3(RS)-amino-5,5,5-trifluoro-N-(4-hydroxybenzyl)-2-oxovaléramide (1:1), SM : m/e 291,1 [M+H], le 3(RS)-[[N-[N-[N-[3-(tert-butoxycarbonyl)propionyl]-O-tert-butyl-L-α-aspartyl]-O-tert-butyl-L-α-glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-5,5,5-trifluoro-N-(4-30 hydroxybenzyl)-2-oxovaléramide, SM : m/e 1190,8 [M+H].

ii) D'une manière analogue à celle qui est décrite dans l'Exemple 1 ii), on obtient à partir du 3(RS)-[[N-[N-[N-[3-(tert-butoxycarbonyl)propionyl]-O-tert-butyl-L-α-aspartyl]-O-tert-butyl-L-α-glutamyl]-2-méthyl-35

5 L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-5,5,5-
 trifluoro-N-(4-tert-butoxybenzyl)-2-oxovaléramide le
 3(RS)-[[N-[N-[N-[N-(3-carboxypropionyl)-L- α -aspartyl]-
 L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-
 10 L-leucyl]amino]-5,5,5-trifluoro-N-(4-hydroxybenzyl)-2-
 oxovaléramide sous forme d'un solide blanc, SM : m/e
 1022,3 [M+H].

10 On prépare comme suit le 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-
 15 5,5,5-trifluoro-N-(4-tert-butoxybenzyl)-2-oxovaléramide
 utilisé comme matière de départ :

15 a) D'une manière analogue à celle qui est décrite
 dans l'Exemple 1 b), on obtient à partir de l'acide 3(RS)-
 (tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-2(RS)-hydroxy-
 20 valérique et de la tert-butoxybenzylamine le 3(RS)-(tert-
 butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-2(RS)-hydroxy-N-(4-tert-
 butoxybenzyl)-valéramide, RMN-¹H (400 MHz, DMSO) δ : 1,25
 (s, 9H), 1,35 (s, 9H), 2,25-2,5 (m, 2H), 3,95-4,0 (m,
 1H), 4,1-4,30 (m, 3H), 5,83 (d, 1H), 6,45 (d, 1H), 6,85
 (d, 2H), 7,15 (d, 1H), 8,35 (t, 1H).

20 b) D'une manière analogue à celle qui est décrite
 dans l'Exemple 1 c), on obtient à partir du 3(RS)-(tert-
 butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-2(RS)-hydroxy-N-(4-tert-
 butoxybenzyl)-valéramide le 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-
 25 5,5,5-trifluoro-N-(4-tert-butoxybenzyl)-2-oxovaléramide,
 SM : m/e 447 [M+H].

Exemple 31

30 i) D'une manière analogue à celle qui est décrite
 dans l'Exemple 1 i), on obtient à partir du 3(RS)-(tert-
 butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-2-oxo-N-(2-thényl)-
 valéramide, par l'intermédiaire du p-toluènesulfonate de
 35 3(RS)-amino-5,5,5-trifluoro-2-oxo-N-(2-thényl)valéramide
 (1:1), SM : m/e 281 [M+H], le 3(RS)-[[N-[N-[N-[N-[3-
 (tert-butoxycarbonyl)propionyl]-O-tert-butyl-L- α -
 aspartyl]-O-tert-butyl-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phényl-
 35 alanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-5,5,5-tri-

fluoro-2-oxo-N-(2-thényl)valéramide, RMN-¹H (400 MHz, DMSO) δ : 0,7-0,9 (m, 15H), 1,2 (s, 3H), 1,35 (s, 27H), 1,5-1,8 (m, 4H), 2,05-2,15 (m, 2H), 2,22 (m, 2H), 2,3-2,45 (m, 6H), 2,5-3,0 (m, 4H), 4,1-4,6 (m, 6H), 4,6-4,7 (m, 1H), 6,90-7,10 (m, 6H), 7,3-7,4 (m, 1H), 7,7-8,2 (m, 5H).

11) D'une manière analogue à celle qui est décrite dans l'Exemple 1 11), on obtient à partir du 3(RS)-[[N-[N-[N-[N-[3-(tert-butoxycarbonyl)propionyl]-O-tert-butyl-L- α -aspartyl]-O-tert-butyl-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-5,5,5-trifluoro-2-oxo-N-(2-thényl)valéramide le 3(RS)-[[N-[N-[N-[N-(3-carboxypropionyl)-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-5,5,5-trifluoro-N-2-oxo-N-(2-thényl)-valéramide sous forme d'un solide blanc, SM : m/e 1012,2 [M+H].

On prépare comme suit le 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-
5,5,5-trifluoro-2-oxo-N-(2-thényl)valéramide utilisée
comme matière de départ :

a) D'une manière analogue à celle qui est décrite dans l'Exemple 1 b), on obtient à partir de l'acide 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-2(RS)-hydroxy-valérique et de la 2-thénylamine le 3(RS)-(tert-butoxy-formamido)-5,5,5-trifluoro-2(RS)-hydroxy-N-(2-thényl)-valéramide, SM : m/e 383 [M+H]⁺.

b) D'une manière analogue à celle qui est décrite dans l'Exemple 1 c), on obtient à partir du 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-2(RS)-hydroxy-N-(2-thényl)valéramide le 3(RS)-(tert-butoxyformamido)-5,5,5-trifluoro-2-oxo-N-(2-thényl)valéramide, SM : m/e 207,3 [M+H].

Exemple 32

35 i) On ajoute 300 mg d'acide p-toluenesulfonique à une solution de 200 mg de 3(S)-(tert-butoxyformamido)-2-

5 oxo-N-(1(S)-phénylpropyl)heptanamide dans 4 ml d'acéto-nitrile, et le mélange est rapidement chauffé (pendant environ 15 secondes) jusqu'à dissolution de l'ensemble des composants. Ce mélange est ensuite agité à la température ambiante pendant 20 minutes. On chasse le solvant, et on utilise immédiatement sans autre purification le p-toluenesulfonate de 3(S)-amino-2-oxo-N-(1(S)-phénylpropyl)hexanamide (1:1) brut.

10 On ajoute 87 mg de 1-hydroxy-7-azabenzotriazole, 122 mg de chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthyl-carbodiimide et 0,2 ml de 4-éthylmorpholine à une suspension de 250 mg de N-[N-[N-[N-[3-(tert-butoxycarbonyl)-propionyl]-O-tert-butyl-L- α -aspartyl]-O-tert-butyl-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucine (préparée comme décrit dans l'Exemple 1) dans 10 ml de dichlorométhane. On ajoute une solution du p-toluenesulfonate de 3(S)-amino-2-oxo-N-(1(S)-phénylpropyl)hexanamide (1:1) brut dans 10 ml de dichlorométhane, et on agite le mélange jusqu'au lendemain à la température ambiante. Le mélange est ensuite dilué avec du dichlorométhane et lavé successivement avec une solution d'acide citrique à 5 %, une solution saturée de bicarbonate de sodium et une saumure saturée. La phase organique est séchée sur du sulfate de magnésium anhydre, et on évapore le solvant. Le produit brut est ensuite purifié par chromatographie sur gel de silice, l'éluant étant constitué de 3,5 % de méthanol dans le dichlorométhane, pour donner 200 mg de 3(S)-[[N-[N-[N-[N-[3-(tert-butoxycarbonyl)-propionyl]-O-tert-butyl-L- α -aspartyl]-O-tert-butyl-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-2-oxo-N-(1(S)-phénylpropyl)héptanamide, SM : 25 m/e 1176 [M+H]⁺.

30

35 ii) On traite avec 2 ml d'acide trifluoracétique pendant 30 minutes 20 mg de 3(S)-[[N-[N-[N-[N-[3-(tert-butoxycarbonyl)propionyl]-O-tert-butyl-L- α -

aspartyl]-O-tert-butyl-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phényl-alanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-2-oxo-N-(1S)-phénylpropyl)heptanamide. On évapore l'acide trifluoracétique, et le mélange brut est purifié par chromatographie sur gel de silice, l'éluant étant constitué d'un mélange 120:15:3:2 de dichlorométhane, de méthanol, d'acide acétique et d'eau. Une trituration donne sous forme d'un solide blanc le 3(S)-[[N-[N-[N-[N-(3-carboxypropionyl)-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-2-oxo-N-(1(S)-phénylpropyl)heptanamide, SM : m/e 1008,4 [M+H]⁺.

On prépare comme suit le 3(S)-(tert-butoxyformamido)-2-oxo-N-(1(S)-phénylpropyl)heptanamide utilisé comme matière de départ :

a) On dissout dans 20 ml de toluène 1 g d'acide (E)-2-hepténoïque, et on chauffe à 80°C la solution obtenue. On ajoute une solution de 11,2 ml de l'acétale di-tert-butylique du N,N-diméthylformamide dans 10 ml de toluène, et on agite le mélange à 80°C pendant 30 minutes. On refroidit le mélange et on le lave successivement avec de l'eau, une solution saturée de bicarbonate de sodium et une saumure saturée. La phase organique est séchée sur du sulfate de magnésium anhydre et évaporée. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice, l'éluant étant constitué de 10 % d'acétate d'éthyle dans l'hexane, pour donner sous forme d'une huile incolore 0,85 g de (E)-2-hepténoate de tert-butyle. RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ : 0,85 (t, 3H), 1,2-1,4 (m, 4H), 1,45 (s, 9H), 2,1 (m, 2H), 5,65 (dt, 1H), 6,8 (dt, 1H).

b) On refroidit à 0°C une solution de 0,66 ml de (S)-(-)-N-benzyl- α -méthylbenzylamine dans 10 ml de tétrahydrofurane, et on ajoute goutte à goutte à l'aide d'une seringue 1,88 ml d'un solution 1,6 M de n-butyllithium dans l'hexane. La solution rose foncé obtenue est agitée à 0°C pendant 45 minutes, puis refroidie à -78°C. On

ajoute une solution de 0,184 g de (E)-2-hepténoate de tert-butyle dans 2 ml de diéthyléther anhydre, et on agite le mélange pendant 2 heures à -78°C. On ajoute 0,37 g de (1S)-(+)-(10-camphosulfonyl)oxaziridine solide, et 5 on agite le mélange à -78°C pendant une heure. On ramène le mélange à 0°C, et on ajoute une solution saturée de chlorure d'ammonium. On évapore le tétrahydrofurane, et la phase aqueuse est diluée avec de l'eau et extraite avec du dichlorométhane. La phase organique est séchée 10 sur du sulfate de magnésium, évaporée et purifiée par chromatographie sur gel de silice, l'éluant étant une solution de diéthyléther à 10 % dans l'hexane, pour donner sous forme d'une huile incolore le 3(S)-[N-benzyl-N-(α (S)-méthylbenzyl)amino]-2(S)-hydroxyheptanoate de tert- 15 butyle, SM : m/e 412,2 [M+H]⁺.

c) On hydrogénolyse jusqu'au lendemain sous une pression de 0,5 MPa une solution de 0,5 g de 3(S)-[N-benzyl-N-(α (S)-méthylbenzyl)amino]-2(S)-hydroxyheptanoate de tert-butyle dans de l'acide acétique contenant 0,2 g 20 de palladium sur charbon. Le catalyseur est isolé par filtration, et on évapore l'acide acétique. Le produit brut est dissous dans du dichlorométhane, et lavé avec une solution saturée de bicarbonate de sodium. La phase aqueuse est extraite avec du dichlorométhane, et les 25 phases organiques combinées sont lavées avec une solution saturée de bicarbonate de sodium, séchées sur du sulfate de magnésium et évaporées pour donner 0,26 g de 3(S)-amino-2(S)-hydroxyheptanoate de tert-butyle, SM : m/e 218,3 [M+H]⁺.

30 d) On traite pendant 30 minutes avec 2 ml d'acide trifluoracétique 0,26 g de 3(S)-amino-2(S)-hydroxyheptanoate de tert-butyle. L'acide trifluoracétique est évaporé, et on évapore le résidu à deux reprises avec du toluène. Une trituration dans du diéthyléther donne sous 35 forme d'un solide blanc 0,155 g du trifluoracétate de

l'acide 3(S)-amino-2(S)-hydroxyheptanoïque, SM : m/e 162 [M+H]⁺.

e) On ajoute une solution de 2,2 g de dicarbonate de di-tert-butyle dans 20 ml d'une solution saturée de bicarbonate de sodium à une solution de 1,43 g du trifluoracétate de l'acide 3(S)-amino-2(S)-hydroxyheptanoïque dans 20 ml de dioxanne. Le mélange est agité pendant 2 heures à la température ambiante, et on ajoute 0,5 g de dicarbonate de di-tert-butyle et 10 ml d'une solution saturée de bicarbonate de sodium. Le mélange est agité jusqu'au lendemain, et on ajoute encore 0,5 g de dicarbonate de di-tert-butyle et 10 ml d'une solution saturée de bicarbonate de sodium. Le mélange est agité jusqu'à ce qu'une chromatographie sur couche mince, dont l'éluant est un mélange 60:18:2:3 de dichlorométhane, de méthanol, d'acide acétique et d'eau, indique une consommation complète du trifluoracétate de l'acide 3(S)-amino-2(S)-hydroxyheptanoïque. On évapore le dioxanne, et la phase aqueuse est extraite avec du diéthyléther. On ajoute de l'acétate d'éthyle à la phase aqueuse, que l'on acidifie avec de l'acide chlorhydrique 2M. On isole la phase organique, et on extrait la phase aqueuse avec de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques combinées sont séchées sur du sulfate de magnésium et évaporées pour donner l'acide 3(S)-(tert-butoxyformamido)-2(S)-hydroxyheptanoïque, SM : m/e 262,5 [M+H]⁺.

f) On ajoute successivement 229 mg de 1-hydroxybenzotriazole monohydraté, 287 mg de chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide et 148 mg de (S)-(-)-1-phénylpropylamine, à une solution de 260 mg d'acide 3(S)-(tert-butoxyformamido)-2(S)-hydroxyheptanoïque dans 10 ml de dichlorométhane. On agite le mélange à la température ambiante pendant 3 heures, puis on le dilue avec du dichlorométhane et on le lave successivement avec une solution d'acide citrique à 5 %, une solution saturée de

bicarbonate de sodium et une saumure saturée. La phase organique est séchée sur du sulfate de magnésium anhydre, et on évapore le solvant pour obtenir 285 mg de 3(S)-(tert-butoxyformamido)-2(S)-hydroxy-N-(1(S)-phénylpropyl)-heptanamide, SM : m/e 379,1 [M+H].

5 g) On ajoute 0,383 g de 1,1,1-triacétoxy-1,1-dihydro-1,2-benziodoxole-3(1H)-one à une solution de 0,285 g de 3(S)-(tert-butoxyformamido)-2(S)-hydroxy-N-(1(S)-phénylpropyl)heptanamide dans 20 ml de dichlorométhane. Le mélange est agité à la température ambiante pendant 30 minutes, puis on ajoute encore 30 mg de 1,1,1-triacétoxy-1,1-dihydro-1,2-benziodoxole-3(1H)-one. On agite le mélange à la température ambiante pendant 30 minutes, puis on le dilue avec de l'acétate d'éthyle. La 10 solution est extraite avec une solution de 10 g de thiosulfate de sodium dans 40 ml d'une solution saturée de bicarbonate de sodium. La phase aqueuse est extraite avec de l'acétate d'éthyle, et les phases organiques combinées sont lavées avec de l'eau, séchées sur du sulfate de magnésium et évaporées. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice, l'éluant étant constitué de 20 % d'acétate d'éthyle dans l'hexane, pour donner 200 mg de 3(S)-(tert-butoxyformamido)-2-oxo-N-(1(S)-phénylpropyl)heptanamide, SM : m/e 377,1 [M+H].

25 Exemple 33

On traite avec 0,1 ml d'ammoniaque 2M à la température ambiante pendant 30 minutes 16 mg d'un mélange de (Z)-N-benzyl-3(S)-[[N-[N-[N-[N-[(3-carboxypropionyl)-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino-2(RS)-hydroxy-5-hepténamide et de (Z)-N-benzyl-3(S)-[[N-[N-[N-[N-[(3-carboxypropionyl)-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino-2(RS)-formyloxy-5-hepténamide. On ajoute encore 0,1 ml d'ammoniaque, et 30 on agite le mélange pendant encore 2 heures. On évapore 35

le solvant, et on dissout dans du diméthylformamide le (Z)-N-benzyl-3(S)-[[N-[N-[N-[N-[(3-carboxypropionyl]-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino-2(RS)-hydroxy-5-heptén-5 amide brut obtenu. On ajoute des aliquotes de 6,3 mg de 1,1,1-triacétoxy-1,1-dihydro-1,2-benziodoxole-3(1H)-one pendant 3 heures, jusqu'à ce qu'une spectrométrie de masse indique que la plus grande partie du (Z)-N-benzyl-3(S)-[[N-[N-[N-[N-[(3-carboxypropionyl]-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino-2(RS)-hydroxy-5-hepténamide a été consommée. On évapore le solvant, et on purifie le produit brut par chromatographie sur gel de silice, l'éluant étant un mélange 120:15:3:2 de dichlorométhane, de méthanol, 10 d'acide acétique et d'eau, que l'on suit par chromatographie en phase liquide sous haute pression en phase inversée commandée par le spectre de masse, pour obtenir le (Z)-N-benzyl-3(S)-[[N-[N-[N-[N-[(3-carboxypropionyl]-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino-2-oxo-5-hepténamide, SM : 15 m/e 978,8 [M+H]⁺.

On prépare comme suit le mélange de (Z)-N-benzyl-3(S)-[[N-[N-[N-[N-[(3-carboxypropionyl]-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino-2(RS)-hydroxy-5-hepténamide et de (Z)-N-benzyl-3(S)-[[N-[N-[N-[N-[(3-carboxypropionyl]-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino-2(RS)-formyloxy-5-hepténamide utilisé comme matière de départ :

30 a) On dissout 2,26 g (9,87 mmol) de (Z)-N-(tert-butoxycarbonyl)-L-2-(2-butényl)glycine dans 50 ml de tétrahydrofurane anhydre, puis 1,15 g (11,79 mmol) de chlorhydrate de N,O-diméthylhydroxylamine, 1,6 g (10,46 mmol) de 1-hydroxybenzotriazole monohydraté, 2,27 g (11,88 mmol) de chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-

éthylcarbodiimide et 5,8 ml d'éthyldiisopropylamine, et on agite à la température ambiante jusqu'au lendemain la solution obtenue. La solution est lavée avec une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium, puis avec une solution saturée de chlorure de sodium, et séchée sur du sulfate de magnésium anhydre. Une élimination du solvant par évaporation donne sous forme d'une huile incolore, que l'on utilise sans autre purification, 2,46 g de (Z)-2(S)-(tert-butoxyformamido)-4-hexene-hydroxamate de N,O-diméthyle, RMN-¹H (250 MHz, CDCl₃) δ : 1,4 (s, 9H), 1,6 d, 3H), 2,35 (m, 1H), 2,5 (m, 1H), 3,2 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 4,7 (m, 1H), 5,2 (d, 1H), 5,35 (m, 1H), 5,6 (m, 1H).

10 b) On dissout dans 10 ml de tétrahydrofurane anhydre 1,56 g (5,74 mmol) de (Z)-2(S)-(tert-butoxyformamido)-4-hexene-hydroxamate de N,O-diméthyle, et on refroidit la solution à 0°C. On ajoute 2,6 ml d'une solution 1M d'hydrure de lithium et d'aluminium dans le tétrahydrofurane, et on agite pendant 30 minutes la solution obtenue. On fixe la réaction par addition goutte à goutte de 15 ml d'une solution saturée d'hydrogénosulfate de potassium, puis de 30 ml de diéthyléther. Le système diphasique obtenu est agité vigoureusement pendant une heure. La phase organique est extraite avec une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium, puis avec une solution saturée de chlorure de sodium, puis on la séche sur du sulfate de magnésium. Après élimination du solvant par évaporation, l'aldéhyde est utilisé sans autre purification.

15 c) On dissout 0,79 g (3,71 mmol) de l'aldéhyde dans une solution saturée de chlorure d'hydrogène dans le méthanol, et la solution obtenue est agitée à la température ambiante pendant 2 heures. Après élimination du solvant par évaporation, l'acétal diméthylélique est utilisé sans purification.

20 d) On dissout dans 15 ml de dichlorométhane 0,15 g

25

(0,16 mmol) de [N-[N-[N-[N-[3-(tert-butoxycarbonyl)-propionyl]-O-tert-butyl-L- α -aspartyl]-O-tert-butyl-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucine (préparée comme décrit dans l'Exemple 1), 0,033 g
5 (0,2 mmol) de 1-hydroxybenzotriazole monohydraté, 0,047 g (0,25 mmol) de chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide et 0,77 g (6,69 mmol) de 4-éthylmorpholine. On ajoute 0,05 g (0,22 mmol) de l'acétal diméthylique dissous dans 5 ml de dichlorométhane, et on
10 agite à la température ambiante pendant 3 jours la solution obtenue. La solution est lavée avec une solution d'acide citrique à 5 % puis avec une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium et une solution saturée de chlorure de sodium, puis séchée sur du sulfate de magnésium. Après élimination du solvant par évaporation, le
15 produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice, l'éluant étant constitué de 2 % de méthanol dans le dichlorométhane, pour donner sous forme d'une mousse blanche 0,092 g de (Z)-N2-[N-[N-[N-[3-tert-butoxycarbonyl]propionyl]-O-tert-butyl-L- α -aspartyl]-O-tert-butyl-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-N1-[1(S)-(diméthoxyméthyl)-3-pentényl]-L-leucinamide, SM : m/e 1027,9 [M+H]⁺.

e) On dissout 0,05 g (0,04 mmol) de (Z)-N2-[N-[N-[N-[3-tert-butoxycarbonyl]propionyl]-O-tert-butyl-L- α -aspartyl]-O-tert-butyl-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-N1-[1(S)-(diméthoxyméthyl)-3-pentényl]-L-leucinamide dans 4 ml d'une solution 1:1 de dichlorométhane et d'acide trifluoracétique contenant 3 gouttes d'eau. La solution obtenue est agitée pendant une heure à la température ambiante. Après élimination du solvant par évaporation, le produit brut est trituré dans du diéthyléther pour donner sous forme d'un solide blanc 0,03 g de (Z)-2(S)-[[N-[N-[N-[N-[3-carboxypropionyl]-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-

méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-4-hexénal, SM : m/e 845,7 [M+H].

f) On traite avec 0,2 ml d'acide formique et 0,02 ml d'isocyanure de benzyle une solution de 18 mg de (Z)-5 2(S)-[[N-[N-[N-[N-[(3-carboxypropionyl]-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-4-hexénal dans 2 ml de dichlorométhane. On agite le mélange à la température ambiante pendant une 10 heure, puis on l'évapore. Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice, l'éluant étant un mélange 240:12:3:2 de dichlorométhane, de méthanol, d'acide acétique et d'eau, et l'on obtient 16 mg d'un mélange de (Z)-N-benzyl-3(S)-[[N-[N-[N-[N-[(3-carboxy-15 propionyl]-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino-2(RS)-hydroxy-5-hepténamide et de (Z)-N-benzyl-3(S)-[[N-[N-[N-[N-[(3-carboxypropionyl]-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]-amino-2(RS)-formyloxy-5-hepténamide, SM : m/e 980,5 20 [M1+H]⁺ ; 1008,5 [M2+H].

Exemple 34

On prépare le N-benzyl-3(RS)-[[N-[N-[N-[N-[(3-carboxypropionyl]-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-4-cyano-2-oxobutyramide, SM : m/e 963,6 [M+H]⁺, d'une manière 25 analogue à celle qui est décrite dans l'Exemple 33, en utilisant du N2-[N-[N-[N-[3-(tert-butoxycarbonyl)-propionyl]-O-tert-butyl-L- α -aspartyl]-O-tert-butyl-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-N1-[2-cyano-1(S)-diméthoxyméthyl)éthyl]-L-leucinamide au 30 lieu du (Z)-N2-[N-[N-[N-[N-[(3-tert-butoxycarbonyl)-propionyl]-O-tert-butyl-L- α -aspartyl]-O-tert-butyl-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-N1-[1(S)-(diméthoxyméthyl)-3-pentényl]-L-leucinamide.

35 On obtient les intermédiaires suivants :

2(RS)-[[N-[N-[N-[N-(3-carboxypropionyl)-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-3-cyano-propionaldéhyde, SM : m/e 830,4 [M+H]⁺ ;

5 N-benzyl-3(RS)-[[N-[N-[N-[N-(3-carboxypropionyl)-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-4-cyano-2(RS)-hydroxybutyramide, SM : m/e 965,4 [M+H]⁺ ;

et

10 N-benzyl-3(RS)-[[N-[N-[N-[N-(3-carboxypropionyl)-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-4-cyano-2(RS)-formyloxybutyramide, SM : m/e 993,5 [M+H]⁺.

15 On prépare comme suit le N2-[N-[N-[N-[N-(3-(tert-butoxycarbonyl)propionyl)-O-tert-butyl-L- α -aspartyl]-O-tert-butyl-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-N1-[2-cyano-1(S)-(diméthoxyméthyl)éthyl]-L-leucinamide :

20 On agite pendant 3 heures une solution de 615 mg de 3-cyano-N-[(9-fluorényl)méthoxycarbonyl]-L-alanine, de 576 mg de chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide, de 459 mg de 1-hydroxybenzotriazole monohydraté, de 345 mg de 4-éthylmorpholine et de 293 mg de chlorhydrate de N,O-diméthylhydroxylamine dans 20 ml 25 de dichlorométhane. Le mélange est lavé avec de l'acide chlorhydrique 2M, puis avec une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium. La phase organique est séchée sur du sulfate de magnésium anhydre, et le solvant est éliminé par évaporation. Une trituration du mélange donne 30 sous forme d'un solide blanc qui est utilisé sans autre purification 570 mg de 3-cyano-2(S)-[(9-fluorényl)méthoxyformamido]propionohydroxamate de N,O-diméthyle.

35 A 0°C, on ajoute 1,2 ml d'une solution 1M d'hydrure de lithium et d'aluminium dans le tétrahydrofurane à une

5 solution de 570 mg de 3-cyano-2(S)-[(9-fluorényl)méthoxy-formamido]propionohydroxamate de N,O-diméthyle dans 10 ml de tétrahydrofuranne anhydre. On agite le mélange à 0°C pendant 30 minutes, puis on fixe la réaction par addition goutte à goutte d'une solution saturée d'hydrogénosulfate de potassium, puis de diéthyléther. Le système diphasique obtenu est vigoureusement agité pendant une heure. La phase organique est lavée avec une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium puis avec une solution saturée de chlorure de sodium, puis on la séche sur du sulfate de magnésium. Une élimination du solvant par évaporation donne sous forme d'un solide blanc qui est utilisé sans autre purification 450 mg de 3-cyano-2(S)-[(9-fluorényl)méthoxyformamido]propionaldéhyde.

10 15 20 25 On agite jusqu'au lendemain à la température ambiante une solution de 440 mg de 3-cyano-2(S)-[(9-fluorényl)méthoxyformamido]propionaldéhyde dans 4 ml de méthanol sec contenant 0,5 ml d'orthoformiate de triméthyle et 20 mg d'acide p-toluenesulfonique. On évapore le solvant, et le produit brut est dissous dans de l'acétate d'éthyle et lavé avec de l'eau. La phase organique est séchée sur du sulfate de magnésium et purifiée par chromatographie sur gel de silice, l'éluant étant constitué de 40 % d'acétate d'éthyle dans l'hexane, pour donner sous forme d'un solide blanc 430 mg de [3-cyano-1(S)-(diméthoxyméthyl)éthyl]carbamate de 9-fluorényle, SM : m/e 367 [M+H]⁺.

30 35 On dissout 410 mg de [3-cyano-1(S)-(diméthoxyméthyl)-éthyl]carbamate de 9-fluorényle dans 10 ml d'un mélange 4:1 de dichlorométhane et de pipéridine, et on agite à la température ambiante pendant 30 minutes le mélange obtenu. On évapore les solvants, et le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice, l'éluant étant constitué d'une solution à 50 % d'acétate d'éthyle dans l'hexane, puis de méthanol à 10 % dans le dichloro-

méthane, pour donner 130 mg d'une amine. L'amine est dissoute dans 5 ml de dichlorométhane, et on ajoute 183 mg de N-[N-[N-[N-[3-(tert-butoxycarbonyl)propionyl]-O-tert-butyl-L- α -aspartyl]-O-tert-butyl-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucine (préparée comme décrit dans l'Exemple 1), 30 mg de 1-hydroxybenzotriazole monohydraté et 58 mg de chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide. On agite le mélange à la température ambiante jusqu'au lendemain, puis on le lave avec de l'acide chlorhydrique 2M puis avec une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium. La phase organique est séchée sur du sulfate de magnésium anhydre, et on chasse le solvant par évaporation. Une purification par chromatographie sur gel de silice, l'éluant étant constitué de 4 % de méthanol dans le dichlorométhane, donne sous forme d'un solide blanc 120 mg de N2-[N-[N-[N-[3-(tert-butoxycarbonyl)propionyl]-O-tert-butyl-L- α -aspartyl]-O-tert-butyl-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-N1-[2-cyano-1(S)-(diméthoxyméthyl)éthyl]-L-leucinamide, SM : m/e 1044,5 [M+H]⁺.

Exemple 35

On prépare le N-benzyl-3(RS)-[[N-[N-[N-[N-(3-carboxypropionyl]-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-2-oxo-5-heptynamide, SM : m/e 976,6 [M+H]⁺, d'une manière analogue à celle qui est décrite dans l'Exemple 33, en utilisant l'acide 2(S)-(tert-butoxyformamido)-6-hexynoïque au lieu de la (Z)-N-(tert-butoxycarbonyl)-L-2-(2-butényl)glycine.

On obtient les intermédiaires suivants :

2(S)-(tert-butoxyformamido)-4-hexynohydroxamate de N,O-diméthyle, RMN¹H (250 MHz, CDCl₃) δ : 1,4 (s, 9H), 1,75 (m, 3H), 2,55 (m, 2H), 3,2 (s, 3H), 3,55 (s, 3H), 4,75 (m, 1H), 5,35 (m, 1H) ;

N2-[N-[N-[N-[3-(tert-butoxycarbonyl)propionyl]-O-

tert-butyl-L- α -aspartyl]-O-tert-butyl-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-N1-[1(S)-(diméthoxyméthyl)-3-pentynyl]-L-leucinamide, SM : m/e 1079,8 [M+Na]⁺ ;

5 2(S)-[[N-[N-[N-[N-(3-carboxypropionyl)-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-4-hexynal, SM : m/e 843,6 [M+H]⁺ ;

10 N-benzyl-3(S)-[[N-[N-[N-[N-(3-carboxypropionyl)-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-2(RS)-hydroxy-5-heptynamide, SM : m/e 978,5 [M+H]⁺ ;

et

15 N-benzyl-3(S)-[[N-[N-[N-[N-(3-carboxypropionyl)-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-2(RS)-formyloxy-5-heptynamide, SM : m/e 1006,5 [M+H]⁺.

Exemple 36

20 On prépare le N-benzyl-3(S)-[[N-[N-[N-[N-(3-carboxypropionyl)-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-2-oxo-5-phénylebutyramide, SM : m/e 1014,4 [M+H]⁺, d'une manière analogue à celle qui est décrite dans l'Exemple 33, en utilisant la N-(tert-butoxycarbonyl)-L-phénylalanine au 25 lieu de la (Z)-N-(tert-butoxycarbonyl)-L-2-(2-butényl)-glycine.

On obtient les intermédiaires suivants :

2(S)-(tert-butoxyformamido)-3-phénylpropionohydroxamate de N,O-diméthyle, RMN-¹H (250 MHz, CDCl₃) δ : 1,35 (s, 9H), 2,8-3,1 (m, 2H), 3,15 (s, 3H), 3,6 (s, 3H), 4,9 (m, 1H), 5,1 (m, 1H), 7,1-7,3 (m, 5H) ;

30 N2-[N-[N-[N-[3-(tert-butoxycarbonyl)propionyl]-O-tert-butyl-L- α -aspartyl]-O-tert-butyl-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-N1-[1(S)-(diméthoxyméthyl)-2-phénylethyl]-L-leucinamide, SM : m/e

1118,0 [M+Na]⁺ ;

2(S)-[[N-[N-[N-[N-(3-carboxypropionyl)-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-3-phénylpropionaldéhyde,

5 SM : m/e 881,7 [M+H]⁺ ;

N-benzyl-3(S)-[[N-[N-[N-[N-(3-carboxypropionyl)-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-2(RS)-hydroxy-4-phénylbutyramide, SM : m/e 1016,5 [M+H]⁺ ;

10 et

N-benzyl-3(S)-[[N-[N-[N-[N-(3-carboxypropionyl)-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-2(RS)-formyloxy-4-phénylbutyramide, SM : m/e 1044,6 [M+H]⁺.

15 Exemple 37

On prépare le N-benzyl-3(RS)-[[N-[N-[N-[N-(3-carboxypropionyl)-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-2-oxobutyramide, SM : m/e 1026,6 [M+H]⁺, d'une manière analogue à celle qui est décrite dans l'Exemple 33 en utilisant la S-butylthio-N-(tert-butoxycarbonyl)-L-cystéine au lieu la (Z)-N-(tert-butoxycarbonyl)-L-2-(2-butényl)glycine.

On obtient les intermédiaires suivants :

25 2(R)-(tert-butoxyformamido)-3-

(butylthio)propionohydroxamate de N,O-diméthyle, RMN-¹H (250 MHz, CDCl₃) δ : 0,9 (t, 3H), 1,3-1,6 (m, 4H), 1,45 (s, 9H), 2,55 (t, 2H), 2,75 (dd, 1H), 2,9 (dd, 1H), 3,2 (s, 3H), 3,8 (s, 3H), 4,85 (m, 1H), 5,35 (m, 1H) ;

30 N2-[N-[N-[N-[3-(tert-butoxycarbonyl)propionyl]-O-tert-butyl-L- α -aspartyl]-O-tert-butyl-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-N1-[2-(butylthio)1(R)-(diméthoxyméthyl)éthyl]-L-leucinamide, SM : m/e 1129,6 [M+Na]⁺ ;

35 2(S)-[[N-[N-[N-[N-(3-carboxypropionyl)-L- α -

aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-3-(butylthio)propionaldéhyde, SM : m/e 893,4 [M+H]⁺ ;

5 N-benzyl-4-butylthio-3(R)-[[N-[N-[N-[N-(3-carboxypropionyl]-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-2(RS)-hydroxybutyramide, SM : m/e 1028,5 [M+H]⁺ ;

et

10 N-benzyl-4-butylthio-3(R)-[[N-[N-[N-[N-(3-carboxypropionyl]-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-2(RS)-formyloxybutyramide, SM : m/e 1056,5 [M+H]⁺.

Exemple 38

On prépare le N-benzyl-4-benzylthio-3(RS)-[[N-[N-[N-[N-[3-carboxypropionyl]-L- α -aspartyl]-O-tert-butyl-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-2-oxobutyramide, SM : m/e 1068,8 [M+H]⁺, d'une manière analogue à celle qui est décrite dans l'Exemple 33, en utilisant la S-benzyl-N-(tert-butoxycarbonyl)-L-cystéine au lieu de la (Z)-N-(tert-butoxycarbonyl)-L-2-(2-butényl)glycine.

On obtient les intermédiaires suivants :

25 3-benzylthio-2-(R)-(tert-butoxyformamido)propiono-hydroxamate de N,O-diméthyle, RMN-¹H (250 MHz, CDCl₃) δ : 1,45 (s, 9H), 2,6 (dd, 1H), 2,8 (dd, 1H), 3,2 (s, 3H), 3,7 (m, 5H), 4,9 (m, 1H), 5,3 (m, 1H), 7,2-7,35 (m, 5H) ;
30 N1-[2-benzylthio-1(R)-(diméthoxyméthyl)éthyl]-N2-[N-[N-[N-[3-(tert-butoxycarbonyl)propionyl]-O-tert-butyl-L- α -aspartyl]-O-tert-butyl-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucinamide, SM : m/e 1163,9 [M+Na]⁺ ;

35 3-benzylthio-2(R)-[[N-[N-[N-[N-(3-carboxypropionyl]-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]propionaldéhyde, SM : m/e 927,6 [M+H]⁺ ;

N-benzyl-4-benzylthio-3(R)-[[N-[N-[N-[N-(3-carboxypropionyl)-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-2(RS)-hydroxybutyramide, SM : m/e 1062,5 [M+H]⁺ ;

5 et

N-benzyl-4-benzylthio-3(R)-[[N-[N-[N-[N-(3-carboxypropionyl)-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-2(RS)-formyloxybutyramide, SM : m/e 1090,7 [M+H]⁺.

10 Exemple 39

On prépare le N-benzyl-3(RS)-[[N-[N-[N-[N-(3-carboxypropionyl)-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-4-(5-oxazolyl)-2-oxobutyramide, SM : m/e 1005,8 [M+H]⁺, d'une manière analogue à celle qui est décrite dans l'Exemple 33, en utilisant la (N-(tert-butoxy)-3-(5-oxazolyl)-DL-alanine au lieu de la (Z)-N-(tert-butoxycarbonyl)-L-2-(2-butényl)glycine.

On obtient les intermédiaires suivants :

20 2(RS)-(tert-butoxyformamido)-3-(5-oxazolyl)propiono-hydroxamate de N,O-diméthyle, RMN-¹H (250 MHz, CDCl₃) δ : 1,35 (s, 9H), 2,7-3,1 (m, 2H), 3,15 (s, 3H), 3,7 (s, 3H), 4,9 (m, 1H), 5,25 (m, 1H), 6,8 (s, 1H), 7,75 (s, 1H).

25 N2-[N-[N-[N-[3-(tert-butoxycarbonyl)propionyl]-O-tert-butyl-L- α -aspartyl]-O-tert-butyl-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-N1-[1(RS)-(diméthoxyméthyl)-2-(5-oxazolyl)éthyl]-L-leucinamide, SM : m/e 1086,8 [M+Na]⁺ ;

30 α (RS)-[[N-[N-[N-[N-(3-carboxypropionyl)-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-5-oxazole-propionaldéhyde, SM : m/e 872,5 [M+H]⁺ ;

35 N-benzyl-3(RS)-[[N-[N-[N-[N-(3-carboxypropionyl)-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-2(RS)-hydroxy-4-(5-

oxazolyl)butyramide, SM : m/e 1007,5 [M+H]⁺ ;

et

5 N-benzyl-3(RS)-[[N-[N-[N-[N-(3-carboxypropionyl)-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-2(RS)-formyloxy-4-(5-oxazolyl)butyramide, SM : m/e 1035,5 [M+H]⁺.

On prépare comme suit la N-(tert-butoxycarbonyl)-3-(5-oxazolyl)-DL-alanine :

10 A 0°C, on ajoute par portions 301 mg d'une dispersion à 60 % d'hydrure de sodium dans une huile minérale à 60 ml d'éthanol anhydre, et la suspension obtenue est agitée à 0°C pendant 5 minutes. On ajoute 1,88 g de 2-(tert-butoxyformamido)malonate de diéthyle, et on ramène le mélange à la température ambiante. Après 10 minutes 15 d'agitation à la température ambiante, on ajoute 805 mg de 5-(chlorométhyl)oxazole. On agite le mélange à la température ambiante pendant 30 minutes et à 60°C pendant une heure. Après évaporation du solvant, le produit brut est dissous dans du diéthyléther et lavé à l'eau. On ajoute du chlorure de sodium à la phase aqueuse, que l'on 20 extrait ensuite avec du diéthyléther. Les phases organiques combinées sont séchées sur du sulfate de magnésium, puis on chasse le solvant par évaporation. Une purification du résidu par chromatographie, l'éluant étant un 25 mélange 1:2 d'acétate d'éthyle et d'hexane, donne le 2-(tert-butoxyformamido)-2-[(5-oxazolyl)méthyl]malonate de diéthyle. RMN-¹H (250 MHz, CDCl₃) δ : 1,3 (t, 6H), 1,45 (s, 9H), 3,75 (s, 2H), 4,2 (m, 4H), 5,85 (s, 1H), 6,8 (s, 1H), 7,75 (s, 1H).

30 On dissout dans 1,5 ml d'eau et 1,5 ml d'éthanol 1,5 g de 2-(tert-butoxyformamido)-2-[(5-oxazolyl)méthyl]-malonate de diéthyle. On ajoute 337 mg d'hydroxyde de sodium, et on agite le mélange à la température ambiante jusqu'au lendemain. Le mélange est ensuite acidifié à pH 35 5 avec de l'acide acétique, et on élimine le solvant par

évaporation. Le résidu est dissous dans 5 ml de toluène, et on ajoute 0,64 ml de triéthylamine. On chauffe le mélange au reflux pendant 2 heures, puis on évapore les solvants. On ajoute de l'acétate d'éthyle, et la solution 5 est lavée avec une solution aqueuse saturée d'acide citrique. La phase organique est séchée sur du sulfate de magnésium pour donner 1,224 g de N-(tert-butoxycarbonyl)-3-(5-oxazolyl)-DL-alanine brute, RMN-¹H (250 MHz, d₆-DMSO) δ : 1,4 (s, 9H), 3,0-3,3 (m, 2H), 4,15 (m, 1H), 6,95 (s, 10 1H), 7,25 (m, 1H), 8,3 (s, 1H).

Exemple 40

On met en suspension 0,02 g (0,006 mmol) d'un conjugué 3(S)-[3-(9-fluorényl)propionamidol]-2(S)-hydroxy-N-[4-[[2(S)-(4-méthyl-α(RS)-phénylbenzylamino)hexanoyl]-15 méthoxy]α(RS)-(2,4-diméthoxyphényl)benzyl]heptanamide/polystyrène dans 0,7 ml d'un mélange 4:1 de diméthylformamide et de pipéridine, et on l'agitte avec ce mélange. Au bout de 5 minutes, on égoutte la résine et on la lave avec 5 x 1 ml de diméthylformamide.

20 La résine est ensuite mise en suspension dans une solution de 0,023 g (0,06 mmol) de N-[(9-fluorényl)-méthoxycarbonyl]-L-phénylalanine dans 0,34 ml de diméthylformamide, et on ajoute une solution de 0,019 g (0,06 mmol) de tétrafluoroborate de 2-(1H-benzotriazole-1-yl)-25 1,1,3,3-tétraméthyluronium et de 0,012 g (0,12 mmol) de N-méthylmorpholine dans 0,34 ml de diméthylformamide. Après une heure d'agitation, on égoutte la résine et on la lave avec 5 x 1 ml de diméthylformamide.

30 La résine est remise en suspension dans 0,7 ml d'un mélange 4:1 de diméthylformamide et de pipéridine, et on l'agitte avec ce mélange. Au bout de 5 minutes, la résine est égouttée et remise en suspension dans un mélange 4:1 de diméthylformamide et de pipéridine, et agitée avec ce mélange, pendant encore 5 minutes. Puis la résine est 35 égouttée et lavée avec 5 x 1 ml de diméthylformamide.

La résine est ensuite mise en suspension dans une solution de 0,021 g (0,06 mmol) de N-[(9-fluorényl)méthoxy-carbonyl]-3-méthyl-L-valine dans 0,34 ml de diméthylformamide et traitée avec une solution de 0,019 g (0,06 mmol) de tétrafluoroborate de 2-(1H-benzotriazole-1-yl)-1,1,3,3-tétraméthyluronium et 0,012 g (0,12 mmol) de N-méthylmorpholine dans 0,34 ml de diméthylformamide. Après 2 heures d'agitation, la résine est égouttée et lavée avec 5 x 1 ml de diméthylformamide.

La résine est remise en suspension dans 1 ml d'un mélange 4:1 de diméthylformamide et de pipéridine, et on l'agitée avec ce mélange. Au bout de 5 minutes, la résine est égouttée et remise en suspension dans un mélange 4:1 de diméthylformamide et de pipéridine, et agitée avec ce mélange, pendant encore 5 minutes. Puis la résine est égouttée et lavée avec 5 x 1 ml de diméthylformamide.

La résine est ensuite mise en suspension dans une solution de 0,024 g (0,06 mmol) de N-[(9-fluorényl)méthoxy-carbonyl]-2-méthyl-L-phénylalanine dans 0,34 ml de diméthylformamide et traitée avec une solution de 0,019 g (0,06 mmol) de tétrafluoroborate de 2-(1H-benzotriazole-1-yl)-1,1,3,3-tétraméthyluronium et 0,012 g (0,12 mmol) de N-méthylmorpholine dans 0,34 ml de diméthylformamide. Après 1 heure d'agitation, la résine est égouttée et lavée avec 5 x 1 ml de diméthylformamide.

La résine est remise en suspension dans 0,7 ml d'un mélange 4:1 de diméthylformamide et de pipéridine, et on l'agitée avec ce mélange. Au bout de 5 minutes, la résine est égouttée et remise en suspension dans un mélange 4:1 de diméthylformamide et de pipéridine, et agitée avec ce mélange, pendant encore 5 minutes. Puis la résine est égouttée et lavée avec 5 x 1 ml de diméthylformamide.

La résine est ensuite mise en suspension dans une solution de 0,025 g (0,06 mmol) d'acide N-[(9-fluorényl)méthoxycarbonyl]-0-tert-butyl-L- α -glutamique dans 0,34 ml

de diméthylformamide et traitée avec une solution de 0,019 g (0,06 mmol) de tétrafluoroborate de 2-(1H-benzotriazole-1-yl)-1,1,3,3-tétraméthyluronium et 0,012 g (0,12 mmol) de N-méthylmorpholine dans 0,34 ml de diméthylformamide.

5 Après 1 heure d'agitation, la résine est égouttée et lavée avec 5 x 1 ml de diméthylformamide.

La résine est remise en suspension dans 0,7 ml d'un mélange 4:1 de diméthylformamide et de pipéridine, et on l'agitée avec ce mélange. Au bout de 5 minutes, la résine 10 est égouttée et remise en suspension dans un mélange 4:1 de diméthylformamide et de pipéridine, et agitée avec ce mélange, pendant encore 5 minutes. Puis la résine est égouttée et lavée avec 5 x 1 ml de diméthylformamide.

15 La résine est ensuite mise en suspension dans une solution de 0,024 g (0,06 mmol) de d'acide N-[(9-fluorényl)méthoxycarbonyl]-3-méthyl-L- α -aspartique dans 0,34 ml de diméthylformamide et traitée avec une solution de 0,019 g (0,06 mmol) de tétrafluoroborate de 2-(1H-benzotriazole-1-yl)-1,1,3,3-tétraméthyluronium et 0,012 g 20 (0,12 mmol) de N-méthylmorpholine dans 0,34 ml de diméthylformamide. Après 1 heure d'agitation, la résine est égouttée et lavée avec 5 x 1 ml de diméthylformamide.

25 La résine est remise en suspension dans 0,7 ml d'un mélange 4:1 de diméthylformamide et de pipéridine, et on l'agitée avec ce mélange. Au bout de 5 minutes, la résine est égouttée et remise en suspension dans un mélange 4:1 de diméthylformamide et de pipéridine, et agitée avec ce mélange, pendant encore 5 minutes. Puis la résine est égouttée et lavée avec 5 x 1 ml de diméthylformamide.

30 La résine est ensuite mise en suspension dans une solution de 0,01 g (0,06 mmol) de d'hydrogénosuccinate de tert-butyle dans 0,34 ml de diméthylformamide et traitée avec une solution de 0,019 g (0,06 mmol) de tétrafluoroborate de 2-(1H-benzotriazole-1-yl)-1,1,3,3-tétraméthyluronium et 0,012 g (0,12 mmol) de N-méthylmorpholine dans 35

0,34 ml de diméthylformamide. Après 2 heures d'agitation, la résine est égouttée et lavée avec 5 x 1 ml de diméthylformamide et encore avec 5 x 1 ml de dichlorométhane.

La résine est ensuite mise en suspension dans une 5 solution de 0,025 g (0,06 mmol) de 1,1,1-triacétoxy-1,1-dihydro-1,2-benziodoxole-3(1H)-one dans 0,68 ml de dichlorométhane. Au bout d'une heure, la résine est égouttée puis remise en suspension dans 0,025 g (0,06 10 mmol) de 1,1,1-triacétoxy-1,1-dihydro-1,2-benziodoxole-3(1H)-one dans 0,68 ml de dichlorométhane et y est agitée. Après encore une heure d'agitation, la résine est égouttée et lavée avec 5 x 1 ml de dichlorométhane, puis avec 5 x 1 ml de diméthylformamide, et finalement avec 5 x 1 ml de dichlorométhane.

15 On ajoute à la résine 0,6 ml d'un mélange 19:1 d'acide trifluoracétique et d'eau, et on agite le mélange pendant 10 minutes. La résine est ensuite isolée du mélange par filtration et agitée pendant 10 minutes avec 20 0,6 ml d'un mélange 19:1 d'acide trifluoracétique et d'eau. Les mélanges combinés d'acide trifluoracétique et d'eau sont ensuite évaporés dans une centrifugeuse sous vide, et le résidu est mis en suspension dans 1 ml d'acide acétique et évaporé. On obtient sous forme d'un solide blanc 4,1 mg de 3(S)-[[N-[N-[N-[N-(3-carboxypropionyl]-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-phénylalanyl]amino]-2-oxoheptanamide, 25 SM : m/e 924,8 [M+H].

On prépare comme suit les matières de départ :

i) A 80°C, on ajoute 74,79 ml (312 mmol) de 1,2-(di-30 tert-butyl)triméthylamine à une solution sous agitation de 5 g (39 mmol) d'acide (E)-2-hepténoïque dans 100 ml de toluène. On agite le mélange au reflux pendant 30 minutes avant de le refroidir à la température ambiante. Le mélange est lavé successivement avec de l'eau et avec une 35 solution saturée de bicarbonate de sodium, puis on le

sèche sur du sulfate de magnésium anhydre et on le filtre. Le solvant est chassé par évaporation, et l'on obtient sous forme d'une huile jaune 7,5 g de (E)-2-hepténoate de tert-butyle, SM : m/e 185,0 [M+H].

5 ii) Tout en maintenant la température à 0°C, on ajoute goutte à goutte une solution 1,6 M de n-butyl-lithium dans l'hexane (18,29 ml, 29 mmol) à une solution de 8,29 ml (39 mmol) de N-(1-(R)-phényléthyl)benzylamine dans 100 ml de tétrahydrofurane anhydre. Le mélange est 10 encore agité pendant 45 minutes à 0°C, puis refroidi à -78°C, puis on ajoute une solution de 4,5 g (24 mmol) de (E)-2-hepténoate de tert-butyle dans 45 ml de tétrahydrofurane anhydre. Le mélange est agité à -78°C pendant 3 heures, traité avec 8,94 g (39 mmol) de (1S)-(+)- 15 (camphorylsulfonyl)oxaziridine solide, agité pendant encore une heure à -78°C, puis ramené à 0°C et fixé par addition de 50 ml d'une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium. Le tétrahydrofurane est chassé sous vide, et le résidu est dilué avec 200 ml d'eau et extrait 20 avec 300 ml de dichlorométhane (3 portions équivalentes). Les extraits dans le dichlorométhane sont combinés, lavés avec du chlorure de sodium saturé, séchés sur du sulfate de magnésium anhydre et filtrés, et le solvant est chassé par évaporation. L'huile jaune obtenue est chromatographiée sur gel de silice, l'éluant étant constitué de 25 diéthyléther à 10 % dans l'hexane. On obtient sous forme d'une huile incolore 3,4 g de 3(S)-[N-benzyl-N-(1(R)-phényléthylamino)-2(S)-hydroxyheptanoate de tert-butyle, SM : m/e 412,2 [M+H].

30 iii) On ajoute 0,6 g de palladium à 10 % sur charbon à une solution de 3,4 g (8,27 mmol) de 3(S)-[N-benzyl-N-(1(R)-phényléthylamino)-2(S)-hydroxyheptanoate de tert-butyle dans 35 ml d'acide acétique glacial, et on agite le mélange dans une atmosphère d'hydrogène. Au bout de 17 heures, le catalyseur est isolé par filtration et le sol- 35

vant est chassé par évaporation. On obtient sous forme d'un solide blanc 1,06 g de 3(S)-amino-2(S)-hydroxyheptanoate de tert-butyle, SM : m/e 218,2 [M+H].

iv) On ajoute 1,37 g (4,07 mmol) de N-[(9-fluorényl)-méthoxycarbonyl]-succinimide à une solution de 0,93 g (4,3 mmol) de 3(S)-amino-2(S)-hydroxyheptanoate de tert-butyle dans 40 ml d'un mélange 1:1 d'eau et de dioxanne. Le mélange sous agitation est ajusté à pH 9-10 avec une solution saturée de carbonate de sodium. Au bout de 17 heures, le dioxanne est chassé par évaporation sous vide. La phase aqueuse résiduelle est lavée avec de l'acétate d'éthyle, acidifiée avec de l'acide chlorhydrique 2M et partagée dans 3 aliquotes de 100 ml d'acétate d'éthyle. Les trois aliquotes dans l'acétate d'éthyle sont combinées et lavées avec une solution saturée de chlorure de sodium, séchées sur du sulfate de magnésium anhydre, puis filtrées, et le solvant est chassé par évaporation pour donner sous forme d'une huile jaune pâle le 3(S)-[(9-fluorényl)-méthoxyformamido]-2(S)-hydroxyheptanoate de tert-butyle brut. Cette huile est chromatographiée sur gel de silice, l'éluant étant constitué d'acétate d'éthyle à 20 % dans l'hexane puis d'acétate d'éthyle à 40 % dans l'hexane. Le produit chromatographié est ensuite agité avec 10 ml d'un mélange 1:1 d'acide trifluoracétique et de dichlorométhane. Au bout de 30 minutes, le solvant est chassé par évaporation, et l'huile résiduelle est triturée dans 15 ml d'un mélange 1:2 de diéthyléther et d'éther de pétrole. On obtient sous forme d'un solide blanc 1 g d'acide 3(S)-[(9-fluorényl)méthoxyformamido]-2(S)-hydroxyheptanoïque, SM : m/e 384,1 [M+H].

v) On fait gonfler dans 20 ml de N,N-diméthylformamide 1,1 g (0,65 mmol) d'une résine rink-amide (Nova Biochem, charge 0,59 mmol/g). Après 10 minutes d'agitation, on égoutte la résine. La résine est remise en suspension dans 20 ml d'un mélange 4:1 de diméthylforma-

5 mide et de pipéridine et y est agitée. Au bout de 10 minutes, on égoutte la résine et on la remet en suspension pendant encore 10 minutes dans 20 ml d'un mélange 4:1 de diméthylformamide et de pipéridine, et on l'y agite. Puis la résine est égouttée et lavée avec 5 x 20 ml de diméthylformamide.

10 vi) Puis on met en suspension la résine dans une solution de 0,25 g (0,65 mmol) d'acide 3(S)-[(9-fluorényl)-méthoxyformamido]-2(S)-hydroxyheptanoïque dans 7,5 ml de 15 diméthylformamide, et on traite le mélange avec une solution de 0,31 g (0,98 mmol) de tétrafluoroborate de 2-(1H-benzotriazole-1-yl)-1,1,3,3-tétraméthyluronium et de 0,14 ml (1,3 mmol) de N-méthylmorpholine dans 7,5 ml de diméthylformamide. Après une heure d'agitation, la résine 20 est égouttée et lavée avec 3 x 20 ml de dichlorométhane, puis avec 3 x 20 ml de N,N-diméthylformamide.

25 vii) Puis la résine est mise en suspension dans une solution de 0,31 g (6,5 mmol) d'acide acétique dans 7,5 ml de diméthylformamide, et le mélange est traité avec 2,1 g (6,5 mmol) de tétrafluoroborate de 2-(1H-benzotriazole-1-yl)-1,1,3,3-tétraméthyluronium et 1,43 ml (13 mmol) de N-méthylmorpholine dans 7,5 ml de diméthylformamide. Après une heure d'agitation, on égoutte la résine et on la lave avec 3 x 20 ml de dichlorométhane, avec 3 x 20 ml de N,N-diméthylformamide, avec 3 x 20 ml de dichlorométhane et avec 2 x 20 ml de diéthyléther. Après séchage, 30 on obtient sous forme d'un solide brun pâle 1,1 g d'un conjugué 3(S)-[3-(9-fluorényl)propionamidol]-2(S)-hydroxy-N-[4-[[2(S)-(4-méthyl- α (RS)-phénylbenzylamino)hexanoyl]-méthoxy]- α (RS)-(2,4-diméthoxyphényl)benzyl]heptanamide/polystyrène (charge 0,34 mmol/g, estimée par quantification du dibenzofulvène à 301 nm).

Exemple 41

35 Les composés de formule I ci-après sont préparés d'une manière analogue à celle qui est décrite dans

l'Exemple 40 :

3(S)-[[N2-[N-[N-[N-(3-carboxypropionyl)-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-séryl]amino]-2-oxoheptanamide, sous forme d'un solide blanc, SM : m/e 864,4 [M+H] ;

5 3(S)-[[N-[N-[N-[N-(3-carboxypropionyl)-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-glutaminyl]amino]-2-oxoheptanamide, sous forme d'un solide blanc, SM : m/e 905,4 [M+H] ;

10 3(S)-[[N-[N-[N-[N-(3-carboxypropionyl)-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-O-(2,6-dichlorobenzyl)-L-tyrosyl]amino]-2-oxoheptanamide, sous forme d'un solide blanc, SM : m/e 1098,6 [M+H] ;

15 3(S)-[[N-[N-[N-[N-(3-carboxypropionyl)-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-3-(3-thiényl)-L-alanyl]amino]-2-oxoheptanamide, sous forme d'un solide blanc, SM : m/e 930,4 [M+H] ;

20 3(S)-[[N-[N-[N-[N-(3-carboxypropionyl)-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-3-cyclohexyl-L-alanyl]amino]-2-oxoheptanamide, sous forme d'un solide blanc, SM : m/e 930,6 [M+H] ;

25 3(S)-[[N-[N-[N-[N-(3-carboxypropionyl)-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-L-cyclohexylglycyl]-L-leucyl]amino]-2-oxoheptanamide, sous forme d'un solide blanc, SM : m/e 916,6 [M+H] ;

30 3(S)-[[N-[N-[N-[N-(3-carboxypropionyl)-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-O-benzyl-L- α -glutamyl]-L-leucyl]amino]-2-oxoheptanamide, sous forme d'un solide blanc, SM : m/e 996,6 [M+H] ;

35 3(S)-[[N-[N-[N-[N-(3-carboxypropionyl)-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-L- α -glutamyl]-L-leucyl]amino]-2-oxoheptanamide, sous forme

d'un solide blanc, SM : m/e 906,4 [M+H] ;

3(S)-[[N-[N-[N-[N-(3-carboxypropionyl)-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-L-phénylalanyl]-L-leucyl]amino]-2-oxoheptanamide, sous forme d'un solide blanc, SM : m/e 924,6 [M+H] ;

3(S)-[[N-[N-[N-[N-(3-carboxypropionyl)-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-cyclohexyl-L-alanyl]-L-leucyl]amino]-2-oxoheptanamide, sous forme d'un solide blanc, SM : m/e 930,6 [M+H] ;

3(S)-[[N-[N-[N-[N-(3-carboxypropionyl)-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-O-benzyl-L-tyrosyl]-L-leucyl]amino]-2-oxoheptanamide, sous forme d'un solide blanc, SM : m/e 1030,6 [M+H] ;

3(S)-[[N-[N-[N-[N-(3-carboxypropionyl)-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-L-phénylglycyl]-L-leucyl]amino]-2-oxoheptanamide, sous forme d'un solide blanc, SM : m/e 910,4 [M+H] ;

3(S)-[[N-[N2-[N-[N-(3-carboxypropionyl)-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-N6-(p-toluenesulfonyl)-L-arginyl]-L-leucyl]amino]-2-oxoheptanamide, sous forme d'un solide blanc, SM : m/e 1088,6 [M+H] ;

3(S)-[[N-[N-[N-[N-(3-carboxypropionyl)-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-O-benzyl-L-thréonyl]-L-leucyl]amino]-2-oxoheptanamide, sous forme d'un solide blanc, SM : m/e 968,6 [M+H] ;

3(S)-[[N-[N2-[N-[N-(3-carboxypropionyl)-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-N6-acétyl-L-lysyl]-L-leucyl]amino]-2-oxoheptanamide, sous forme d'un solide blanc, SM : m/e 947,6 [M+H] ;

3(S)-[[N-[N-[N-[N-(3-carboxypropionyl)-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-(3-thiényl)-L-alanyl]-L-leucyl]amino]-2-oxoheptanamide, sous forme d'un solide blanc, SM : m/e 930,4 [M+H] ;

3(S)-[[N-[N-[N-[N-(3-carboxypropionyl)-L- α -

aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-L-allylglycyl]-L-leucyl]amino]-2-oxoheptanamide, sous forme d'un solide blanc, SM : m/e 874,8 [M+H] ;
 5 3(S)-[[N-[N-[N-[N-(3-carboxypropionyl]-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-L-valyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-2-oxoheptanamide, sous forme d'un solide blanc, SM : m/e 828,6 [M+H] ;
 10 3(S)-[[N-[N-[N-[N-(3-carboxypropionyl]-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-L-séryl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-2-oxoheptanamide, sous forme d'un solide blanc, SM : m/e 816,4 [M+H] ;
 15 3(S)-[[N-[N-[N-[N-(3-carboxypropionyl]-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-O-benzyl-L-cystéinyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-2-oxoheptanamide, sous forme d'un solide blanc, SM : m/e 922,6 [M+H] ;
 20 3(S)-[[N-[N-[N-[N-(3-carboxypropionyl]-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-L-cyclohexylglycyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-2-oxoheptanamide, sous forme d'un solide blanc, SM : m/e 868,8 [M+H] ;
 25 3(S)-[[N-[N-[N-[N-(3-carboxypropionyl]-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-O-benzyl-L- α -glytamyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-2-oxoheptanamide, sous forme d'un solide blanc, SM : m/e 848,8 [M+H] ;
 30 3(S)-[[N-[N-[N-[N-(3-carboxypropionyl]-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-O-benzyl-L-tyrosyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-2-oxoheptanamide, sous forme d'un solide blanc, SM : m/e 982,6 [M+H] ;
 35 3(S)-[[N-[N-[N-[N-(3-carboxypropionyl]-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-L-phénylglycyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-2-oxoheptanamide, sous forme d'un solide blanc, SM : m/e 862,6 [M+H] ;

3(S)-[[N-[N-[N-[N-(3-carboxypropionyl)-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-N6-(p-toluènesulfonyl)-L-arginyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-2-oxoheptanamide, sous forme d'un solide blanc, SM : m/e 1039,4 [M+H] ;

3(S)-[[N-[N-[N-[N-(3-carboxypropionyl)-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-O-benzyl-L-thréonyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-2-oxoheptanamide, sous forme d'un solide blanc, SM : m/e 920,4 [M+H] ;

3(S)-[[N-[N-[N-[N-(3-carboxypropionyl)-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-3-(3-thiényl)-L-alanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-2-oxoheptanamide, sous forme d'un solide blanc, SM : m/e 882,4 [M+H] ;

3(S)-[[N-[N-[N-[N-(3-carboxypropionyl)-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-D-phénylglycyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-2-oxoheptanamide, sous forme d'un solide blanc, SM : m/e 862,6 [M+H] ;

3(S)-[[N-[N-[N-[N-(3-carboxypropionyl)-L- α -aspartyl]-O-benzyl-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phényl-alanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-2-oxoheptanamide, sous forme d'un solide blanc, SM : m/e 980,6 [M+H] ;

3(S)-[[N-[N-[N-[N-(3-carboxypropionyl)-L- α -aspartyl]-O-benzyl-L-tyrosyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-2-oxoheptanamide, sous forme d'un solide blanc, SM : m/e 1014,1 [M+H] ;

3(S)-[[N-[N-[N-[N2-[N-(3-carboxypropionyl)-L- α -aspartyl]-N6-nitro-arginyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-2-oxoheptanamide, sous forme d'un solide blanc, SM : m/e 962,6 [M+H] ;

3(S)-[[N-[N-[N-[N-(3-carboxypropionyl)-L- α -aspartyl]-3-(benzyloxyméthyl)-L-histidyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-2-oxoheptanamide, sous forme d'un solide blanc, SM : m/e 1018,6 [M+H] ;

3(S)-[[N-[N-[N-[N2-[N-(3-carboxypropionyl)-L- α -

aspartyl]-N6-acétyl-L-lysyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-2-oxoheptanamide, sous forme d'un solide blanc, SM : m/e 931,6 [M+H] ;
 3(S)-[[N-[N-[N-[N-(3-carboxypropionyl)-L- α -aspartyl]-1-benzyl-L-histidyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-2-oxoheptanamide, sous forme d'un solide blanc, SM : m/e 988,6 [M+H] ;
 10 3(S)-[[N-[N-[N-[N-(3-carboxypropionyl)-L- α -aspartyl]-S,S-dioxo-L-méthionyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-2-oxoheptanamide, sous forme d'un solide blanc, SM : m/e 924,5 [M+H] ;
 15 3(S)-[[N-[N-[N-[N-(3-carboxypropionyl)-L- α -aspartyl]-L-tryptophyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-2-oxoheptanamide, sous forme d'un solide blanc, SM : m/e 947,5 [M+H] ;
 20 3(S)-[[N-[N-[N-[N-(3-carboxypropionyl)-L- α -aspartyl]-O-allyl-L- α -aspartyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-2-oxoheptanamide, sous forme d'un solide blanc, SM : m/e 916,6 [M+H] ;
 25 3(S)-[[N-[N-[N-[N-(3-carboxypropionyl)-L- α -aspartyl]-D-cyclohexylglycyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-2-oxoheptanamide, sous forme d'un solide blanc, SM : m/e 900,6 [M+H] ;
 30 3(S)-[[N-[N-[N-[N-(3-carboxypropionyl)-L- α -aspartyl]-D-phénylglycyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-2-oxoheptanamide, sous forme d'un solide blanc, SM : m/e 894,5 [M+H] ;
 35 3(S)-[[N-[N-[N-[N-(3-carboxypropionyl)-L- α -aspartyl]-O-benzyl-D-tyrosyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-2-oxoheptanamide, sous forme d'un solide blanc, SM : m/e 1014,6 [M+H] ;
 3(S)-[[N-[N-[N-[N-(3-carboxypropionyl)-L- α -aspartyl]-N6-formyl-L-lysyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-2-oxoheptanamide, sous forme d'un solide blanc, SM : m/e 917,6 [M+H] ;

3(S)-[[N-[N-[N-[N-(3-carboxypropionyl)-L- α -aspartyl]-4-nitro-D-phénylalanyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-2-oxoheptanamide, sous forme d'un solide blanc, SM : m/e 953,6 [M+H] ;

5 3(S)-[[N-[N-[N-[N-(3-carboxypropionyl)-L- α -aspartyl]-O-benzyl-D-séryl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-2-oxoheptanamide, sous forme d'un solide blanc, SM : m/e 938,6 [M+H] ;

10 3(S)-[[N-[N-[N-[N-(3-carboxypropionyl)-L- α -aspartyl]-D-valyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-2-oxoheptanamide, sous forme d'un solide blanc, SM : m/e 860,6 [M+H] ;

15 3(S)-[[N-[N-[N-[N-(3-carboxypropionyl)-L- α -aspartyl]glycyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-2-oxoheptanamide, sous forme d'un solide blanc, SM : m/e 818,5 [M+H] ;

20 3(S)-[[N-[N-[N-[N-(3-carboxypropionyl)-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-2-oxoheptanamide, sous forme d'un solide blanc, SM : m/e 890,6 [M+H] ;

25 3(S)-[[N-[N-[N-[N-(3-carboxypropionyl)-3-cyclohexyl-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-2-oxoheptanamide, sous forme d'un solide blanc, SM : m/e 928,6 [M+H] ;

30 3(S)-[[N-[N-[N-[N-(3-carboxypropionyl)-L-cyclohexylglycyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-2-oxoheptanamide, sous forme d'un solide blanc, SM : m/e 914,6 [M+H] ;

35 3(S)-[[N-[N-[N-[N-(3-carboxypropionyl)-L-propyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-2-oxoheptanamide, sous forme d'un solide blanc, SM : m/e 972,6 [M+H] ;

3(S)-[[N-[N-[N-[N-(3-carboxypropionyl)-L-séryl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-2-oxoheptanamide, sous forme d'un solide

blanc, SM : m/e 862,6 [M+H] ;
 3(S)-[[N-[N-[N-[N-[O-benzyl-N-(3-carboxypropionyl)-L-tyrosyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-2-oxoheptanamide, sous forme d'un solide blanc, SM : m/e 1028,6 [M+H] ;
 5 3(S)-[[N-[N-[N-[N2-(3-carboxypropionyl)-N6-nitro-L-arginyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-2-oxoheptanamide, sous forme d'un solide blanc, SM : m/e 976,6 [M+H] ;
 10 3(S)-[[N-[N-[N-[N-(3-carboxypropionyl)-L-phényl-glycyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-2-oxoheptanamide, sous forme d'un solide blanc, SM : m/e 908,5 [M+H] ;
 15 3(S)-[[N-[N-[N-[N-(3-carboxypropionyl)-L-tyrosyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-2-oxoheptanamide, sous forme d'un solide blanc, SM : m/e 938,6 [M+H] ;
 20 3(S)-[[N-[N-[N-[N2-(3-carboxypropionyl)-N6-p-toluènesulfonyl)-L-arginyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-2-oxoheptanamide, sous forme d'un solide blanc, SM : m/e 1085,6 [M+H] ;
 25 3(S)-[[N-[N-[N-[N-[O-benzyl-N-(3-carboxypropionyl)-L-séryl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-2-oxoheptanamide, sous forme d'un solide blanc, SM : m/e 952,7 [M+H] ;
 30 3(S)-[[N-[N-[N-[N2-(3-carboxypropionyl)-L-glutaminyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-2-oxoheptanamide, sous forme d'un solide blanc, SM : m/e 903,6 [M+H] ;
 35 3(S)-[[N-[N-[N-[3-(benzoxyméthyl)-N-(3-carboxypropionyl)-L-histidyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-2-oxoheptanamide, sous forme d'un solide blanc, SM : m/e 1032,1 [M+H] ;

3(S)-[[N-[N-[N-[N-(3-carboxypropionyl)-1-(2,4-dinitrophényl)-L-histidyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-2-oxoheptanamide, sous forme d'un solide blanc, SM : m/e 1078,5 [M+H] ;

3(S)-[[N-[N-[N-[N-(3-carboxypropionyl)-S-oxo-L-méthionyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-2-oxoheptanamide, sous forme d'un solide blanc, SM : m/e 922,5 [M+H] ;

3(S)-[[N-[N-[N-[N6-acétyl-N2-(3-carboxypropionyl)-L-lysyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-2-oxoheptanamide, sous forme d'un solide blanc, SM : m/e 945,6 [M+H] ;

3(S)-[[N-[N-[N-[N-(3-carboxypropionyl)-S,S-dioxo-L-méthionyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-2-oxoheptanamide, sous forme d'un solide blanc, SM : m/e 938,6 [M+H] ;

3(S)-[[N-[N-[N-[N-(3-carboxypropionyl)-L-tryptophyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-2-oxoheptanamide, sous forme d'un solide blanc, SM : m/e 961,5 [M+H] ;

3(S)-[[N-[N-[N-[3-(3-carboxypropionyl)-4(S)-oxazolidinyl]carbonyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-2-oxoheptanamide, sous forme d'un solide blanc, SM : m/e 890,1 [M+H] ;

3(S)-[[N-[N-[N-[N2-(3-carboxypropionyl)-N6-formyl-L-lysyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-2-oxoheptanamide, sous forme d'un solide blanc, SM : m/e 931,6 [M+H] ;

3(S)-[[N-[N-[N-[N-(3-carboxypropionyl)-D-valyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-2-oxoheptanamide, sous forme d'un solide blanc, SM : m/e 874,6 [M+H] ;

3(S)-[[N-[N-[N-[N2-(3-carboxypropionyl)-L-

glutaminyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-2-oxoheptanamide, sous forme d'un solide blanc, SM : m/e 903,6 [M+H] ;
 5 3(S)-[[N-[N-[N-[N-(N,N-diméthylglycyl)-L-séryl]-O-benzyl-D-séryl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-2-oxoheptanamide, sous forme d'un solide blanc, SM : m/e 895,8 [M+H] ;
 10 3(S)-[[N-[N-[N-[N-(3-acétylpropionyl)-L-séryl]-O-benzyl-D-séryl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-2-oxoheptanamide, sous forme d'un solide blanc, SM : m/e 808,6 [M+H] ;
 15 3(S)-[[N-[N-[N-[N-[N-[(5-benzotriazolyl)carbonyl]-L-séryl]-O-benzyl-D-séryl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-2-oxoheptanamide, sous forme d'un solide blanc, SM : m/e 955,6 [M+H] ;
 20 3(S)-[[N-[N-[N-[N-[N-[(9-hydroxy-9-fluorényl)-carbonyl]-L-séryl]-O-benzyl-D-séryl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-2-oxoheptanamide, sous forme d'un solide blanc, SM : m/e 1018,6 [M+H] ;
 25 3(S)-[[N-[N-[N-[N-[N-[(hexahydro-2,6-dioxo-4(S)-pyrimidinyl)carbonyl]-L-séryl]-O-benzyl-D-séryl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-2-oxoheptanamide, sous forme d'un solide blanc, SM : m/e 950,8 [M+H] ;
 30 3(S)-[[N-[N-[N-[N-[N-[(2-chloro-3-pyridyl)carbonyl]-L-séryl]-O-benzyl-D-séryl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-2-oxoheptanamide, sous forme d'un solide blanc, SM : m/e 949,5 [M+H] ;
 35 3(S)-[[N-[N-[N-[N-2-(diméthylamino)benzoyl]-L-séryl]-O-benzyl-D-séryl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-2-oxoheptanamide, sous forme d'un solide blanc, SM : m/e 957,8 [M+H] ;
 3(S)-[[N-[N-[N-[N-[(3-méthoxy-3(RS)-cyclohexyl)-carbonyl]-L-séryl]-O-benzyl-D-séryl]-2-méthyl-L-

phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-2-oxoheptanamide, sous forme d'un solide blanc, SM : m/e 950,6 [M+H] ;

5 3(S)-[[N-[N-[N-[4-(benzyloxyformamido)butyryl]-L-séryl]-O-benzyl-D-séryl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-2-oxoheptanamide, sous forme d'un solide blanc, SM : m/e 1029,8 [M+H] ;

10 3(S)-[[N-[N-[N-[2-(éthoxy)acétyl]-L-séryl]-O-benzyl-D-séryl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-2-oxoheptanamide, sous forme d'un solide blanc, SM : m/e 896,8 [M+H] ;

15 3(S)-[[N-[N-[N-[N-(N-acétyl-DL-allylglycyl)-L-séryl]-O-benzyl-D-séryl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-2-oxoheptanamide, sous forme d'un solide blanc, SM : m/e 949,6 [M+H] ;

20 3(S)-[[N-[N-[N-[N-(N-acétyl-4(S)-hydroxy-L-proyl)-L-séryl]-O-benzyl-D-séryl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-2-oxoheptanamide, sous forme d'un solide blanc, SM : m/e 965,6 [M+H] ;

25 3(S)-[[N-[N-[N-[N-(5-oxo-L-proyl)-L-séryl]-O-benzyl-D-séryl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-2-oxoheptanamide, sous forme d'un solide blanc, SM : m/e 921,8 [M+H] ;

30 (E)-3(S)-[[N-[N-[N-[N-(4-phényl-3-buténoyl)-L-séryl]-O-benzyl-D-séryl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-2-oxoheptanamide, sous forme d'un solide blanc, SM : m/e 954,8 [M+H] ;

35 3(S)-[[N-[N-[N-[N-[4-(méthoxycarbonyl)butyryl]-L-séryl]-O-benzyl-D-séryl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-2-oxoheptanamide, sous forme d'un solide blanc, SM : m/e 938,8 [M+H] ;

3(S)-[[N-[N-[N-[N-[3-(2-thénoyl)propionyl]-L-séryl]-O-benzyl-D-séryl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-2-oxoheptanamide, sous forme d'un solide blanc, SM : m/e 976,6 [M+H] ;

3(S)-[[N-[N-[N-[N-[4,4,4-trifluoro-3-hydroxy-3-méthylbutyryl)-L-séryl]-O-benzyl-D-séryl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-2-oxoheptanamide, sous forme d'un solide blanc, SM : m/e 965,8 [M+H] ;

3(S)-[[N-[N-[N-[N-[3-(diméthylcarbamoyl)propionyl]-L-séryl]-O-benzyl-D-séryl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-2-oxoheptanamide, sous forme d'un solide blanc, SM : m/e 937,8 [M+H] ;

3(S)-[[N-[N-[N-[N-[((-)-camphanyl)carbonyl]-L-séryl]-O-benzyl-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-2-oxoheptanamide, sous forme d'un solide blanc, SM : m/e 990,6 [M+H] ;

3(S)-[[N-[N-[N-[N-[4-tert-butylcyclohexyl)-carbonyl]-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-2-oxoheptanamide, sous forme d'un solide blanc, SM : m/e 956,8 [M+H] ;

3(S)-[[N-[N-[N-[N-(3-penténoyl)-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-2-oxoheptanamide, sous forme d'un solide blanc, SM : m/e 873 [M+H] ;

3(S)-[[N-[N-[N-[N-(3-benzoylbutyryl)-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-2-oxoheptanamide, sous forme d'un solide blanc, SM : m/e 964,8 [M+H] ;

3(S)-[[N-[N-[N-[N-[3-(4-méthylbenzoyl)propionyl]-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-2-oxoheptanamide, sous forme d'un solide blanc, SM : m/e 964,8 [M+H] ;

3(S)-[[N-[N-[N-[N-(cyclopropylcarbonyl)-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-2-oxoheptanamide, sous forme d'un solide blanc, SM : m/e 858,8 [M+H] ;

3(S)-[[N-[N-[N-[N-[2-[2-[2-méthoxyéthoxy]éthoxy]-

L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-2-oxoheptanamide, sous forme d'un solide blanc, SM : m/e 950,6 [M+H] ;

3(S)-[[N-[N-[N-[N-[2-(diéthoxyphosphinyl)acétyl]-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-2-oxoheptanamide, sous forme d'un solide blanc, SM : m/e 968,6 [M+H] ;

3(S)-[[N-[N-[N-[N-[(1-acétyl-4-pipéridinyl)carbonyl]-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-2-oxoheptanamide, sous forme d'un solide blanc, SM : m/e 943,8 [M+H] ;

3(S)-[[N-[N-[N-[N-[(1-adamantyl)carbonyl]-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-2-oxoheptanamide, sous forme d'un solide blanc, SM : m/e 953 [M+H] ;

3(S)-[[N-[N-[N-[N-[3-(2-méthyl-4-nitro-1-imidazolyl)propionyl]-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-2-oxoheptanamide, sous forme d'un solide blanc, SM : m/e 971,8 [M+H] ;

3(S)-[[N-[N-[N-[N-(4-hexynoyl)-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-2-oxoheptanamide, sous forme d'un solide blanc, SM : m/e 884,6 [M+H] ;

3(S)-[[N-[N-[N-[N-[(2,2-dichloro-1-méthyl-1-cyclopropyl)carbonyl]-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-2-oxoheptanamide, sous forme d'un solide blanc, SM : m/e 940,8 [M+H] ;

3(S)-[[N-[N-[N-[N-[2-(4-méthylphénoxy)acétyl]-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-2-oxoheptanamide, sous forme d'un solide blanc, SM : m/e 938,8 [M+H] ;

35 3(S)-[[N-[N-[N-[N-[2-(3-acétyl-2,2-diméthyl-1-

cyclobutyl)acétyl]-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-2-oxoheptanamide, sous forme d'un solide blanc, SM : m/e 956,8 [M+H] ;

5 3(S)-[[N-[N-[N-[N-[(6-oxo-6H-pyran-3-yl)-carbonyl]-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-2-oxoheptanamide, sous forme d'un solide blanc, SM : m/e 912,8 [M+H] ;

10 3(S)-[[N-[N-[N-[N-[(4,5-dihydro-6,6-diméthyl-4-oxo-6H-pyran-2-yl)carbonyl]-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-2-oxoheptanamide, sous forme d'un solide blanc, SM : m/e 942,5 [M+H] ;

15 3(S)-[[N-[N-[N-[N-[2-(méthanesulfonyl)acétyl]-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-2-oxoheptanamide, sous forme d'un solide blanc, SM : m/e 910,4 [M+H] ;

20 3(S)-[[N-[N-[N-[N-[(4,4,4-trifluoro-3(RS)-méthylbutyryl)-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-2-oxoheptanamide, sous forme d'un solide blanc, SM : m/e 928,6 [M+H] ;

25 3(S)-[[N-[N-[N-[N-[(bicyclo[2.2.1]-5-heptényl)-carbonyl]-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-2-oxoheptanamide, sous forme d'un solide blanc, SM : m/e 910,4 [M+H] ;

30 3(S)-[[N-[N-[N-[N-[2-(2-naphtyl)acétyl]-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-2-oxoheptanamide, sous forme d'un solide blanc, SM : m/e 958,6 [M+H] ;

35 3(S)-[[N-[N-[N-[N-[(2,6-dioxo-4-pyrimidinyl)-carbonyl]-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-2-oxoheptanamide, sous forme d'un solide blanc, SM : m/e 928,6 [M+H] ;

35 3(S)-[[N-[N-[N-[N-[N-(N-benzoyl- β -alanyl)-L- α -

aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-2-oxoheptanamide, sous forme d'un solide blanc, SM : m/e 965,8 [M+H] ;

5 3(S)-[[N-[N-[N-[N-[(2,4-dioxo-5-pyrimidinyl)-carbonyl]-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-2-oxoheptanamide, sous forme d'un solide blanc, SM : m/e 928,8 [M+H] ;

10 3(S)-[[N-[N-[N-[N-[4-(acétamido)butyryl]-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-2-oxoheptanamide, sous forme d'un solide blanc, SM : m/e 917,6 [M+H] ;

15 3(S)-[[N-[N-[N-[N-[4-(phénylcarbamoyl)butyryl]-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-2-oxoheptanamide, sous forme d'un solide blanc, SM : m/e 979,8 [M+H] ;

20 3(S)-[[N-[N-[N-[N-[2-(4,6-diméthyl-2-pyrimidinyl)-thio]acétyl]-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-2-oxoheptanamide, sous forme d'un solide blanc, SM : m/e 970,5 [M+H] ;

25 3(S)-[[N-[N-[N-[N-[N-(4-nitrobenzoyl)- β -alanyl]-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-2-oxoheptanamide, sous forme d'un solide blanc, SM : m/e 1010,6 [M+H] ;

30 3(S)-[[N-[N-[N-[N-[2(S)-[(phénylcarbamoyl)oxy]-propionyl]-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-2-oxoheptanamide, sous forme d'un solide blanc, SM : m/e 981,6 [M+H] ;

35 3(S)-[[N-[N-[N-[N-(3-méthyl-2-thénoyl)-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-2-oxoheptanamide, sous forme d'un solide blanc, SM : m/e 914,6 [M+H] ;

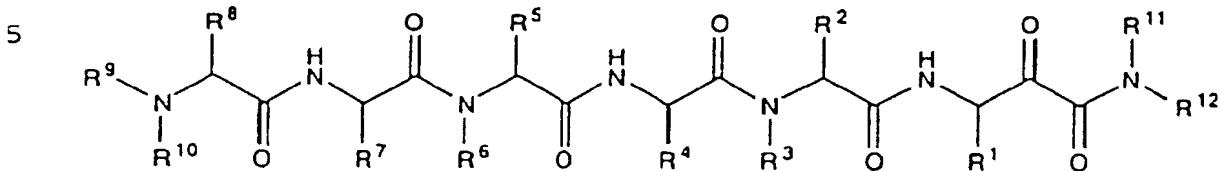
3(S)-[[N-[N-[N-[N-[(1-oxido-2-pyridyl)carbonyl]-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-

méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-2-oxoheptanamide, sous forme d'un solide blanc, SM : m/e 911,6 [M+H] ;
 3(S)-[[N-[N-[N-[N-[(1-phényl-1-cyclopropyl)-carbonyl]-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phényl-alanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-2-oxoheptanamide, sous forme d'un solide blanc, SM : m/e 934,6 [M+H] ;
 3(S)-[[N-[N-[N-[N-(2-cyclohexylacétyl)-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-2-oxoheptanamide, sous forme d'un solide blanc, SM : m/e 914,8 [M+H] ;
 3(S)-[[N-[N-[N-[N-(tétrahydro-3-furoyl)-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-2-oxoheptanamide, sous forme d'un solide blanc, SM : m/e 888,6 [M+H] ;
 3(S)-[[N-[N-[N-[N-[2(RS)-(4-nitrophényl)propionyl]-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-2-oxoheptanamide, sous forme d'un solide blanc, SM : m/e 967,8 [M+H] ;
 3(S)-[[N-[N-[N-[N-[4-(2-thénoyl)butyryl]-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-2-oxoheptanamide, sous forme d'un solide blanc, SM : m/e 970,6 [M+H] ;
 3(S)-[[N-[N-[N-[N-[(2-(éthylthio)-3-pyridyl)-carbonyl]-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phényl-alanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-2-oxoheptanamide, sous forme d'un solide blanc, SM : m/e 955,6 [M+H] ;
 3(S)-[[N-[N-[N-[N-(méthylcarbonyl)-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-2-oxoheptanamide, sous forme d'un solide blanc, SM : m/e 932,6 [M+H] ; et
 3(S)-[[N-[N-[N-[N-(benzyloxycarbonyl)-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-2-oxoheptanamide, sous forme d'un solide blanc, SM : m/e 924,2 [M+H].

Bien entendu, l'invention n'est pas limitée aux exemples de réalisation ci-dessus décrits et représentés, à partir desquels on pourra prévoir d'autres modes et d'autres formes de réalisation, sans pour autant sortir 5 du cadre de l'invention.

REVENDICATIONS

1. Composés de formule générale



10 (I)

caractérisés en ce que

15 R^1 est un radical alkyle inférieur, halogénalkyle inférieur, cyano(alkyle inférieur), (alkyle inférieur)thio(alkyle inférieur), aryl-(alkyle inférieur)-thio-(alkyle inférieur), aryl(alkyle inférieur), hétéroaryl(alkyle inférieur), alcényle inférieur ou alcynyl inférieur ;

20 R^2 est un radical alkyle inférieur, hydroxyalkyle inférieur, carboxy(alkyle inférieur), aryl(alkyle inférieur), aminocarbonyl(alkyle inférieur), (cycloalkyle inférieur)(alkyle inférieur), aryl(alcoxy inférieur)aryl(alkyle inférieur) ou hétéroaryl(alkyle inférieur) ; et

25 R^3 est un atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur ; ou

30 R^2 et R^3 forment ensemble un groupe di- ou triméthylène éventuellement substitué par des groupes hydroxy ;

35 R^4 est un groupe alkyle inférieur, hydroxyalkyle inférieur, (cycloalkyle inférieur)(alkyle inférieur), carboxy(alkyle inférieur), aryl(alkyle inférieur), aryl(alcoxy inférieur)aryl(alkyle inférieur), aryl-(alcoxy inférieur)carbonyl(alkyle inférieur), (alkyle inférieur)thio(alkyle inférieur), cyano(alkyle inférieur)

rieur)thio(alkyle inférieur), aryl(alkyle inférieur)thio(alkyle inférieur), alcényle inférieur, aryle, hétéroaryl(alkyle inférieur), arylsulfonylguanidino(alkyle inférieur), acétamidothio(alkyle inférieur), (alkyle inférieur)carbonylamino(alkyle inférieur), formamido(alkyle inférieur) ou cycloalkyle inférieur ;
 5 R⁵ est un radical alkyle inférieur, hydroxyalkyle inférieur, (alkyle inférieur)thio(alkyle inférieur), aryl(alkyle inférieur), aryl(alkyle inférieur)thio(alkyle inférieur), cyano(alkyle inférieur)thio(alkyle inférieur), cycloalkyle inférieur, (cycloalkyle inférieur)(alkyle inférieur), aryl(alcoxy inférieur)carbonyl(alkyle inférieur), aryl(alcoxy inférieur)aryl(alkyle inférieur), aryle, arylsulfonylguanidino(alkyle inférieur), aryl(alcoxy inférieur)(alkyle inférieur), hétéroaryl(alkyle inférieur) ou formamido(alkyle inférieur) ;
 10 R⁶ est un atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur ;
 15 R⁷ est un atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur, carboxy(alkyle inférieur), hydroxyalkyle inférieur, aryl(alkyle inférieur), (cycloalkyle inférieur)(alkyle inférieur), cycloalkyle inférieur, aryle, hétéroaryl(alkyle inférieur), nitroguanidino(alkyle inférieur), aryl(alcoxy inférieur)(alkyle inférieur), aryl(alkyle inférieur)thio(alkyle inférieur), aryl(alcoxy inférieur)carbonyl(alkyle inférieur), arylsulfonylguanidino(alkyle inférieur),
 20 acétamidothio(alkyle inférieur), (alkyle inférieur)sulfonyl(alkyle inférieur), hétéroaryl(alkyle inférieur), aryl(alcoxy inférieur)aryl(alkyle inférieur), aryl(alcoxy inférieur)hétéroaryl(alkyle inférieur), (alkyle inférieur)carbonyloxy(alkyle inférieur),
 25 (alkyle inférieur)carbonylamino(alkyle inférieur),
 30 (alkyle inférieur)carbonylamino(alkyle inférieur),
 35 (alkyle inférieur)carbonylamino(alkyle inférieur),

aryl(alkyle inférieur)hétéroaryl(alkyle inférieur), (alcényle inférieur)oxycarbonyl(alkyle inférieur), (alkyle inférieur)thio(alkyle inférieur) ou formamido(alkyle inférieur) ;

5 R⁸ est un radical alkyle inférieur, cycloalkyle inférieur, (cycloalkyle inférieur)(alkyle inférieur), carboxy(alkyle inférieur), hydroxy(alkyle inférieur), aryl(alkyle inférieur), mercapto(alkyle inférieur), (alkyle inférieur)sulfonyl(alkyle inférieur), aryl(alcoxy inférieur)(alkyle inférieur), arylhétéroaryl(alkyle inférieur), aryl(alcoxy inférieur)aryl(alkyle inférieur), nitroguanidino(alkyle inférieur), aryle, acétamidothio(alkyle inférieur), arylsulfonylguanidino(alkyle inférieur), amino-

10 carbonyl(alkyle inférieur), aryl(alcoxy inférieur)-(alkyle inférieur)hétéroaryl(alkyle inférieur), (alkyle inférieur)sulfinyl(alkyle inférieur), (alkyle inférieur)aminocarbonyl(alkyle inférieur), hétéroaryl(alkyle inférieur), (alkyle inférieur)-

15 thio(alkyle inférieur) ou formamido(alkyle inférieur) ; et

20 R⁹ est un atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur ; ou bien

25 R⁸ et R⁹ représentent ensemble un groupe triméthylène éventuellement interrompu par un atome de soufre ;

30 R¹⁰ est un radical (alkyle inférieur)carbonyle, carboxy-(alkyle inférieur)carbonyle, arylcarbonyl(alcoxy inférieur)carbonyle, aryl(alcoxy inférieur)carbonyle, aryl(alkyle inférieur)carbonyle, hétéroaryl(alkyle inférieur)carbonyle, arylaminocarbonyl(alkyle inférieur)carbonyle, hétéroarylthio(alkyle inférieur)-carbonyle, hétéroarylcarbonyle, hydroxyfluorényl-carbonyle, hétéroarylcarbonyl(alkyle inférieur)-carbonyle, (alcoxy inférieur)(alkyle inférieur)-carbonyle, arylcarbonyl(alkyle inférieur)carbonyle,

35

(alcoxy inférieur)(alcoxy inférieur)(alcoxy inférieur)(alkyle inférieur)carbonyle, arylcarbonylamino(alkyle inférieur)carbonyle, hétérocyclylcarbonyle,
 5 (alkyle inférieur)carbonyloxy(alkyle inférieur)-carbonyle, aryloxy(alkyle inférieur)carbonyle, (alcynyle inférieur)carbonyle, (cycloalkyle inférieur)carbonyle, di(alkyle inférieur)amino(alkyle inférieur)carbonyle, aryl(alcoxy inférieur)carbonyl-amino(alkyle inférieur)carbonyle, (alcoxy inférieur)(alkyle inférieur)carbonyle, (alkyle inférieur)carbonylaminoo(alcényle inférieur)carbonyle, hétérocyclyl(alkyle inférieur)carbonyle, (alkyle inférieur)thio(alkyle inférieur)carbonyle, (alcoxy inférieur)carbonyl(alkyle inférieur)carbonyle, aryl(alcényle inférieur)carbonyle, (cycloalcényle inférieur)carbonyle, di(alkyle inférieur)aminocarbonyl-(alkyle inférieur)carbonyle, halogéno(alkyle inférieur)carbonyle, (alcényle inférieur)carbonyle, (alkyle inférieur)carbonylaminoo(alkyle inférieur)-carbonyle, (cycloalkyle inférieur)(alkyle inférieur)carbonyle, (alkyle inférieur)sulfonyle, arylsulfonylarylaminocarbonyloxy(alkyle inférieur)-carbonyle, (alkyle inférieur)sulfonyl(alkyle inférieur)carbonyle, (alkyle inférieur)carbonyl(alkyle inférieur)carbonyle, hydroxyhalogéno(alkyle inférieur)carbonyle, ou di(alcoxy inférieur)phosphinyl-(alkyle inférieur)carbonyle ; et
 20 R¹¹ et R¹² représentent chacun à titre individuel un atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur, aryle, hétéroaryle, aryl(alkyle inférieur), diaryl(alkyle inférieur), (cycloalkyle inférieur)(alkyle inférieur), (alkyle inférieur)aminocarbonyl(alkyle inférieur), (alkyle inférieur)thio(alkyle inférieur), alcoxy inférieur ou hydroxy ;
 25 et leurs sels.

2. Composés selon la revendication 1, caractérisés en ce que R¹ est un radical alkyle inférieur, halogénalkyle inférieur, alcényle inférieur ou alcynyl inférieur.

5 3. Composés selon la revendication 1 ou 2, caractérisés en ce que R² est un radical alkyle inférieur ou (cycloalkyle inférieur)(alkyle inférieur), et R³ est un atome d'hydrogène.

10 4. Composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisés en ce que R⁴ est un radical alkyle inférieur, aryle ou cycloalkyle inférieur.

15 5. Composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisés en ce que R⁵ est un radical alkyle inférieur, aryl(alkyle inférieur), cycloalkyle inférieur ou (cycloalkyle inférieur)(alkyle inférieur).

20 6. Composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisés en ce que R⁶ est un atome d'hydrogène.

25 7. Composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisés en ce que R⁷ est un radical alkyle inférieur, carboxy(alkyle inférieur), aryl(alkyle inférieur), nitroguanidino(alkyle inférieur), aryl(alcoxy inférieur)(alkyle inférieur) ou cycloalkyle inférieur.

30 8. Composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, caractérisés en ce que R⁸ est un radical carboxy(alkyle inférieur), hydroxy(alkyle inférieur), aryl(alkyle inférieur), arylhétéroaryl(alkyle inférieur) ou hétéroaryl(alkyle inférieur), et R⁹ est un atome d'hydrogène.

9. Composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, caractérisés en ce que R¹⁰ est un radical (alkyle inférieur)carbonyle, carboxy(alkyle inférieur)-carbonyle, aryl(alcoxy inférieur)carbonyle, hétéroaryl(alkyle inférieur)carbonyle, hétéroarylcarbonyle, hydroxyfluorénylcarbonyle, hétéroarylcarbonyl(alkyle inférieur)-carbonyle, hétérocyclylcarbonyle, halogéno(alkyle inférieur)carbonyl(alkyle inférieur)carbonylamino(alkyle inférieur)carbonyle, ou (cycloalkyle inférieur)(alkyle inférieur)carbonyle.

10. Composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, caractérisés en ce que R¹¹ et R¹² représentent chacun à titre individuel un atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur ou aryl(alkyle inférieur).

11. Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il est choisi parmi les composés suivants :

3(RS)-[[N-[N-[N-[N-(3-carboxypropionyl)-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-5,5,5-trifluoro-N-[1(S)-2-naphthyl)éthyl]-2-oxovaléramide,

3(RS)-[[N-[N-[N-[N-(3-carboxypropionyl)-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-5,5,5-trifluoro-2-oxo-N-(1(S)-phénylpropyl)valéramide,

3(RS)-[[N-[N-[N-[N-(3-carboxypropionyl)-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-5,5,5-trifluoro-N-(2-méthyl-1(S)-phénylpropyl)-2-oxovaléramide,

3(R ou S)-[[N-[N-[N-[N-(3-carboxypropionyl)-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-5,5,5-trifluoro-2-oxovaléramide,

35 3(RS)-[[N-[N-[N-[N-(3-carboxypropionyl)-L- α -

aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-5,5,5-trifluoro-N-(4-hydroxybenzyl)-2-oxovaléramide,

5 3(RS)-[[N-[N-[N-[N-(3-carboxypropionyl)-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-5,5,5-trifluoro-N-(3-méthoxybenzyl)-2-oxovaléramide,

10 3(RS)-[[N-[N-[N-[N-(3-carboxypropionyl)-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-5,5,5-trifluoro-N-(α (S)-méthylbenzyl)-2-oxovaléramide,

15 N-benzyl-3(RS)-[[N-[N-[N-[N-(3-carboxypropionyl)-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-5,5,5-trifluoro-2-oxovaléramide,

20 3(RS)-[[N-[N-[N-[N-(3-carboxypropionyl)-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-5,5,5-trifluoro-N-[1(S)-2-naphtyl]éthyl]-2-oxovaléramide, et

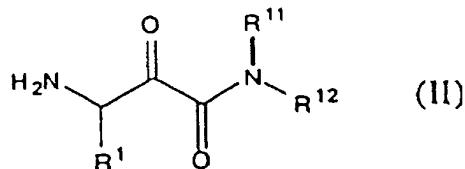
25 3(S)-[[N-[N-[N-[N-(3-carboxypropionyl)-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-méthyl-L-phénylalanyl]-3-méthyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-2-oxoheptanamide.

12. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 11, caractérisé en ce qu'il est destiné à être utilisé en tant que principe thérapeutiquement actif, notamment en tant qu'agent antiviral et en particulier en tant qu'agent contre les virus de l'hépatite C, de l'hépatite G ou GB humain.

30

13. Procédé de fabrication des composés selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il consiste
a) à condenser un sel d'addition avec un acide d'une amine de formule générale

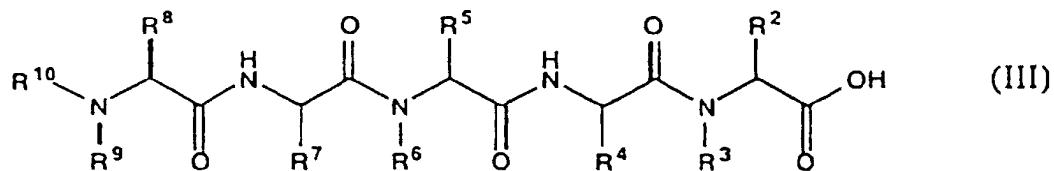
5



10

avec un acide de formule générale

15



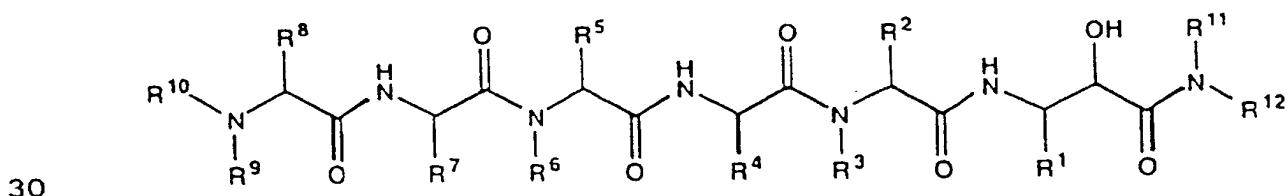
20

dans laquelle R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 et R^{10} ont les significations données dans la revendication 1, du moment que tous groupes carboxy et/ou aminocarbonyle présents se présentent sous forme protégée,

et, si nécessaire, à séparer tous groupes protecteurs présents dans le produit de condensation obtenu, ou bien

b) à oxyder un α -hydroxyamide de formule générale

25



30

(IV)

35 dans laquelle R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} et R^{12} ont les significations données ci-dessus, du moment

que tous groupes hydroxy présents se présentent sous forme protégée,

et, si nécessaire, à séparer tous composés protecteurs présents dans le produit de condensation obtenu,

5 et,

c) si on le souhaite, à convertir en un sel un composé de formule I tel qu'obtenu.

10 14. Procédé selon la revendication 13, caractérisé en ce que l'oxydation d'un α -hydroxyamide de formule IV est mise en oeuvre tandis que ce dernier est lié à une résine de synthèse en phase solide, et le produit est clivé de la résine par traitement avec un acide.

15 15. Sel d'addition d'une amine avec un acide, caractérisé en ce qu'il a la formule II de la revendication 13.

20 16. α -hydroxyamide, caractérisé en ce qu'il a la formule IV de la revendication 13.

25 17. Médicament, notamment médicament antiviral, en particulier médicament contre les virus de l'hépatite C, de l'hépatite G ou GB humain, caractérisé en ce qu'il contient un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 12 en association avec un excipient pharmaceutique compatible.

30 18. Utilisation d'un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 12, caractérisée en ce qu'elle est destinée au traitement des maladies antivirales, en particulier pour maîtriser les virus de l'hépatite C, de l'hépatite G ou GB humain.

35 19. Utilisation d'un composé selon l'une quelconque

des revendications 1 à 12, caractérisée en ce qu'elle s'applique à la production d'un médicament antiviral, notamment d'un médicament contre les virus de l'hépatite C, de l'hépatite G ou GB humain.

5

20. L'invention, telle que décrite ci-dessus.